

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität

Berlin

im Städtischen Krankenhaus Westend

(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. h.c., Dr. med.vet.
h.c., Dr. med. h.c. Hans Freiherr von Kress)

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE EINER
SYMPTOMATISCHEN POLYGLOBULIE BEI ULCUS-LEIDEN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen
Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Leonie Rauchstädt, geb. Wudtke
aus Neudorf/Pommern

1968

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität

Berlin

im Städtischen Krankenhaus Westend

(Direktor: Prof. Dr. med., Dr. sc. h.c., Dr. med.vet.
h.c., Dr. med. h.c. Hans Freiherr von Kress)

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE EINER

SYMPTOMATISCHEN POLYGLOBULIE BEI ULCUS-LEIDEN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen
Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Leonie Rauchstädt, geb. Wudtke
aus Neudorf/Pommern

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r
Referent: Professor Dr. med. Heinrich G e r h a r t z
Korreferent: Professor Dr. med. Herbert H e r x h e i m e r



Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
Promoviert am: 4.3.1968

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.) Einleitung	1
B.) Methodik:	
I. Experimentelle Untersuchungen	5
II. Klinische Untersuchungen	8
C.) Ergebnisse:	
I. Experimentelle Ergebnisse	20
II. Klinische Befunde	23
D.) Diskussion	51
E.) Zusammenfassung	67



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A.) Einleitung

Patienten mit Geschwürsbildungen im Magen oder Duodenum weisen in ihrer Symptomatik nicht selten überdurchschnittliche oder an der oberen Grenze der Norm liegende Werte des Hämatokrits, der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes auf, welche den Verdacht auf das Vorliegen einer 'Polyglobulie' erwecken.

Ziel unserer Untersuchungen war es, an einem großen Krankengut die Werte von Hämoglobin, Erythrocytenzahl und Hämatokrit zu erfassen und sie auf ihre Zufälligkeit oder Allgemeingültigkeit hinsichtlich einer Abweichung von der Norm statistisch zu überprüfen. Darüberhinaus galt es festzustellen, ob im Falle einer Abweichung von der Norm diese als Folge der Ulceration oder als Begleitsymptom eines übergeordneten pathophysiologischen Geschehens im Sinne einer Regulationsstörung anzusehen war. - Zur weiteren Klärung sollten Tierversuche herangezogen werden.

Üblicherweise unterteilt man die Polyglobulien - zur Unterscheidung von der Polycythämia vera Vaquez-Osler auch sekundäre oder symptomatische Polyglobulien oder Erythrocytosen genannt - in kompensatorische und regulatorische. Während den kompensatorischen Polyglobulien ein exogener oder endogener (Gewebe-) Sauerstoffmangel zu Grunde liegt, sind die regulatorischen Polyglobulien auf eine Störung in der Steuerung der Erythrocytenbildung zurückzuführen. Nach SCHOEN und DÖRING (54) kann man innerhalb der regulatorischen Polyglobulie eine zentrogene, eine splenogene, eine gastrogene und eine nephrogene von einer hormonalen Form abgrenzen.

Da Ulcusranke im allgemeinen keine Zeichen eines exogenen oder endogenen Sauerstoffmangels aufweisen, käme für eine symptomatische Polyglobulie bei Ulcuskrankheit nur eine regulatorische in Betracht. Hieraus ergab sich die Frage inwieweit bei Ulcuspatienten grundsätzlich regulatorische Störungen der Erythropoese nachweisbar sind.

Von der Polycythämia vera Vaquez-Osler unterscheiden sich die Polyglobulien ätiologisch, durch das Fehlen eines Milztumors, durch die normale Gesamtblutmenge, Leuko- und Thrombocytenzahl sowie durch das Ausbleiben der für die Polycythämia vera typischen Komplikationen, welche diese als eigene Krankheit kennzeichnen.

Über das gemeinsame Vorkommen von Polyglobulie und gastroduodenalem Ulcus wird verschiedentlich berichtet. So ist die Ulcusfrequenz bei den dauernd in einer Höhe von 4.500 m lebenden, polyglobulämischen Bewohnern der Anden erhöht (LAWRENCE, 38). - Nach SIEBERT (59) kommen Polyglobulien vermehrt vor bei Magenerkrankungen, soweit diese mit einer Hypersekretion einhergehen. - Nach SCHOEN und DÖRING (54) sind geringe, noch hochnormale Erythrocytosen beim Ulcus ventriculi und duodeni nicht selten (nach Galli in 30 %), ausgesprochene Polyglobulien jedoch eine Seltenheit. SCHOEN und DÖRING prägen den Begriff einer 'gastrogenen Polyglobulie'.

Auch HEILMEYER (30) berichtet über ein nicht seltenes Zusammentreffen von Ulcus ventriculi und Polyglobulie, als deren Ursache seiner Meinung nach nicht eine Vermehrung des Intrinsic-factors angesehen werden kann. - Schließlich stellen zahlreiche Autoren (DAVIDSON, 11, LAWRENCE, 38, SCHOEN und DÖRING, 55, v.BOROS, 6) eine Häufung von Magen-Darmulcera auch bei der Polycythämia vera fest. Nach DAVIDSON (11) ist die Neigung zu peptischen Ulcerationen ein für die Polyglobulie und Polycythämia vera typisches gemeinsames Begleitsymptom.

Für einen ätiologischen Einfluß der Polyglobulie auf die Ulcus-Entstehung spricht die Beobachtung von WENGER (62), wonach peptische Erosionen und Ulcerationen des Magens bei cardialer Stauung gehäuft auftreten.

Magenulcera lassen sich auch experimentell bei Versuchstieren (Ratten) nach der von BONFILS, DUBRASQUET und LAMBLING (3, 4, 5) angegebenen Methode des ' z w a n g s b e d i n g - t e n M a g e n u l c u s ' hervorrufen. Die Technik dieser tierexperimentellen Methode gibt zwar nicht die generellen Bedingungen zur Entstehung der Ulcuskrankheit beim Menschen wieder,

doch ist die Einwirkung psychischer Faktoren auch für die Genese menschlicher Magenwanddefekte nicht unwesentlich; in der angegebenen Versuchsanordnung spielen sie die dominierende Rolle. - Daher unternahmen wir den Versuch, mit Hilfe dieser tiereperimentellen Methode festzustellen, ob frische Magenulcerationen bei Tieren eine Polyglobulie hervorzurufen vermögen.

Bei den Versuchen von BONFILS, DUBRASQUET und LAMBLING fanden sich die Ulcera stets im Bereich der Schleimhaut des Hauptmagens der Ratten, oft multipel, wobei sie sich mit einer gewissen Symmetrie entlang der grossen Krümmung verteilten. Die Frequenz der Ulcusentstehung betrug, unabhängig von der Zahl der im Einzelfall vorhandenen Geschwüre:

89,2 % (5 % Mortalität) bei 24stündiger Versuchsdauer,
57,9 % (3 % Mortalität) bei 7stündiger Versuchsdauer.

Mikroskopisch war die Muscularis mucosae fast nie überschritten. Die das Ulcus umgebende Schleimhaut zeigte häufig kapilläre Veränderungen, nämlich intensive Vasodilatation der senkrecht verlaufenden Schleimhautkapillaren (sog. Brunnenkapillaren); diese waren prall blutgefüllt und oft Ursache makroskopischer Mämorrhagien.

Die Ulcera gingen nie in ein chronisches Stadium über: am 5. Tag nach Versuchsbeginn traten keine floriden Ulcera mehr auf, am 9. Tag fanden sich in 50 % normale Mägen und bei den restlichen 50 % lediglich Ulcusnarben. Die Entstehung der experimentellen Ulcera wird auf exogene Reizwirkungen zurückgeführt, wie:

- 1.) Einschränkung der Bewegungsmöglichkeit, ein für die Tiere ungewöhnlicher Zustand.
- 2.) Reduktion der normalen explorativen Aktivität der Tiere.
- 3.) Metabolische Störungen psychischen Ursprungs. Bei jungen Tieren findet man eine verstärkte Gewichtsabnahme. Dies zeugt von einer Stoffwechselsteigerung, insbesondere über eine vermehrte Aktivität der Schilddrüse und der Hypophyse. Hypophysectomie verschlimmert

das Zwangsulcus; diese Tatsache trennt das Zwangsulcus deutlich vom Selye'schen Syndrom ab.

Die Wirkung des psychischen Reizes ist abhängig von der Empfänglichkeit der Tiere sowie der Intensität der Reizwirkung. Bei Wiederholung der Zwangssituation zeigen die Tiere eine Fähigkeit zur Anpassung. Die Intensität des Reizes kann dadurch geändert werden, daß man das Volumen des Käfigs variiert. Dabei ergibt sich eine lineare Abhängigkeit der Ulcusfrequenz vom Käfigvolumen insofern, als bei größeren Käfigen die Zahl der Ulcera geringer ist bzw. umgekehrt. Die Zwangssituation bedeutet also einen psychischen Reiz, der quantitativ bestimmt wird durch den Raum, der dem Tier gelassen wird. Die motorische Aktivität, mit der das Tier sich aus seiner Zwangsfixation zu befreien sucht, hat hingegen keinen Einfluss auf die Bildung der Ulcera. Der bedeutendste Faktor der Reizwirkung bleibt der Zwangsraum und der damit verbundene "Stress".

Als Ausdruck der Anpassungsfähigkeit der Tiere kann ihre spontane Aktivität gegenüber einer neuen Umgebung angesehen werden. Bei der Prüfung dieses spontanen Verhaltens ergibt sich, daß man die Tiere in "aktive" und "passive" unterteilen kann (Verhältnis ungefähr 2 : 1). Die Ulcusfrequenz liegt bei den passiv sich verhaltenden Ratten um etwa das Dreifache höher als bei den aktiven, d.h. es besteht eine direkte Beziehung zwischen dem spontanen Anpassungsvermögen der Tiere und der Empfindlichkeit gegenüber der Zwangsfixation, wobei auch ein genetischer Faktor mitberücksichtigt werden muss.

B.) Methodik

I. Experimentelle Untersuchungen

Versuchsordnung:

Angewendet wurde von uns der sog. S t a n d a r d -
t e s t nach BONFILS, DUBRASQUET und LAMBLING,
(3, 4, 5), als Versuchstiere dienten weiße Inzuchtratten
(20 Versuchstiere, 5 Kontrolltiere).

Die Ratten wurden im Anschluss an eine kurze Äthernarkose für
24 Stunden in einen Drahtkäfig eingesperrt: Aus einem recht-
eckigen Drahtstück mit einem Maschenabstand von 1 cm wurden
4 Löcher für die Beine der Tiere herausgeschnitten und die Beine
der Tiere so hindurchgesteckt, daß sie bis zum Hüftgelenk heraus-
ragten, wobei Strikturen vermieden werden mußten.

Die Pfoten wurden je zwei zu zwei zusammengebunden, dann die
beiden Drahtenden über dem Rücken der Tiere zusammengebogen
und durch ein über den so entstandenen Drahtkäfig gehendes
Band fixiert. Der Körper der Tiere durfte dabei nicht gezerzt
werden. Die Tiere wurden dann in ihren Käfigen mittels einer
Gabel horizontal an einem Ständer so angebunden, daß sie frei
im Raume schwebten und mit ihren Füßen nicht den Boden berühr-
ten. Zum Schluß wurden 2,5 ml physiologischer Kochsalzlösung
in jede Hinterpfote injiziert, um eine Exsiccose der Tiere zu
verhindern. Die Tiere wurden so 24 Stunden in dem gleichen Raum,
in dem sie auch sonst gehalten wurden, gelassen; während der
Versuchsdauer wurden sie nicht gefüttert.

Insgesamt wurden 25 Tiere (weiße Inzuchtratten) in drei
getrennten Versuchsreihen der Zwangsfixation unterworfen.

Sämtliche Tiere waren bis zum Versuchsbeginn in einem Koliek-
tivkäfig gehalten worden und hatten ausschließlich Trockenfutter
erhalten. Sie hatten durchschnittlich ein Gewicht von
150 - 300 g. Angewendet wurde der Standardtest, d.h. der
Drahtkäfig hatte die Größe, die dem Körpervolumen der Tiere
entsprach, die Versuchsdauer betrug jeweils 24 Stunden.

Nach 24 Stunden wurden die Tiere getötet, die Mägen an der großen Krümmung geöffnet und am gesamten Rand aufgesteckt. Sie wurden in frischem Zustand (nach einfachem Abspülen unter einem schwachen Wasserstrahl), dann nach Fixation in Formalin beurteilt; in Formalinfixation war die Gefahr, Artefakte zu erzeugen, viel geringer.

In Serie I wurden 5 Tiere in Zwangsfixation gebracht, ein Kontrolltier wurde in dem Normalkäfig belassen. An den drei vorausgegangenen Tagen wurden, um Normalwerte zu erhalten, je zwei Blutuntersuchungen gemacht. Die Erythrocyten wurden mit dem Coulter-Counter (Counter Electronic - Chicago) gezählt, wobei entsprechend dem Bild auf dem Oscillographenschirm mit Hilfe des Schwellenwertregelknopfes der Impulsspiegel nach der Größenverteilung der Rattenerythrocyten eingestellt wurde; Das Hämoglobin wurde photometrisch (Photometer Eppendorf) als Cyanmethämoglobin bestimmt. Insgesamt wurden zu jeder Messung aus der Schwanzvene der Ratten je zwei Hb-Pipetten (2 x 20 cmm Blut) entnommen.

Nach 24 Stunden Versuchsdauer wurden die Tiere in Einzelkäfige gesetzt und innerhalb der nächsten 8 Tage weitere 5 Blutwertbestimmungen gemacht. Um größere Blutverluste zu vermeiden, wurden Hämoglobin und Erythrocyten nur jeden zweiten Tag gemessen. Am neunten Tag wurden die Tiere durch Äthernarkose getötet und die Mägen in angegebener Weise zunächst im frischen Zustand mit Lupenvergrößerung, dann nach Formalinfixierung histologisch untersucht.

In der zweiten Versuchsreihe wurden an weiteren fünf Tieren (zwei Kontrolltiere) gleiche Versuche gemacht, nur daß jetzt 10 Blutmeßwerte in einem Zeitraum von 21 Tagen gestimmt wurden. Die Tiere wurden dann am 21. Tag getötet.

In der dritten Serie wurden bei fünf Tieren im Anschluß an den Zwangstest zehn Blutbefunde innerhalb von 29 Tagen bestimmt.

Da nach diesem Zeitraum Ulcera nicht mehr nachweisbar sind, wurden die Mägen der Tiere nach Tötung am 30. Tag nicht mehr untersucht, sondern bei Versuchsbeginn weitere 5 Tiere der Zwangsfixation unterworfen und einen Tag nach Herausnahme aus den Käfigen getötet sowie ihre Mägen beurteilt.

II. Klinische Untersuchungen

1.) Das Patientengut umfaßt insgesamt 161 Patienten, die in der Zeit von 1958 - 1963 wegen eines klinisch, röntgenologisch und gastroskopisch nachweisbaren Ulcus ventriculi oder duodeni in die 1. Medizinische Klinik der Freien Universität Berlin aufgenommen wurden.

Von den 161 Patienten wurden 63 von der Bewertung ausgeschlossen, und zwar:

- a.) 12 Patienten (7 Männer und 5 Frauen), da sie innerhalb der vorangegangenen 3 Monate eine Magen- bzw. Duodenalulcusblutung gehabt hatten;
- b.) 31 Patienten (17 Männer und 14 Frauen) wegen einer zu starken Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, als deren obere Grenze 15 mm nach der 1. Stunde und 25 mm nach der 2. Stunde nach Westergren (für Männer und Frauen) angesetzt wurde. Interkurrente Infekte und andere Begleiterkrankungen, insbesondere Tumoren und Neoplasien jeglicher Art, welche ihrerseits Einfluß auf das rote Blutbild nehmen, konnten an Hand der BKS-Beschleunigung somit ausgeschlossen werden;
- c.) 10 Patienten (ausschließlich Männer) waren inzwischen magenreseziert worden. Diese mußten von der weiteren Bewertung ausgeschlossen werden, weil es uns darum ging, eine bestehende Ulcuskrankheit zu diskutieren; zum anderen ist nach einer Magenresektion mit einer zumindest larvierten Störung der Eisenverwertung sowie deren Rückwirkung auf das rote Blutbild zu rechnen;
- d.) 10 weitere Patienten (ebenfalls nur Männer) litten gleichzeitig an Herz-, Kreislauf- oder Lungenerkrankungen, welche eine kompensatorische Polyglobulie zur Folge haben (Myocardinsuffizienz, Emphysem, chronische Bronchitis, Bronchiektasen, Asthma bronchiale), so daß die Frage nach einer regulatorischen Polyglobulie im Zusammenhang mit dem Ulcusleiden nicht hätte beantwortet werden können.

Es verblieben somit 98 Patienten (86 Männer und 12 Frauen); von diesen waren grundsätzlich alle zu einer ambulanten Nachuntersuchung einbestellt worden. Nachuntersucht wurden schließlich 64 Patienten (53 Männer und 11 Frauen); von weiteren 34 Patienten (33 Männer und 1 Frau) stammen die Befunde aus den Angaben der Krankengeschichten des früheren Krankenhausaufenthaltes (die Blutuntersuchungen waren zu der Zeit in der Klinik mit den gleichen Methoden wie den von uns angewandten durchgeführt worden).

Obwohl bei einigen Patienten (25 Männern) die während der stationären Behandlung angefertigten Krankengeschichten ebenfalls zur Verfügung standen, wurden nur die Befunde der Nachuntersuchung bewertet, da es uns mehr auf die Erfassung der für das Ulcus typischen Konstitution als des floriden Ulcusgeschehens ankam.

Ein Teil der Patienten wurde im beschwerdefreien Intervall erfaßt. Von 121 männlichen Patienten klagten 78 über stärkere Beschwerden, 33 davon hatten ein frisches Ulcus. Bei weiteren 28 Patienten bestanden leichte Schmerzattacken, 15 waren völlig beschwerdefrei. Von den 12 weiblichen Patienten gaben 10 leichte Beschwerden an, 2 fühlten sich völlig gesund.

Für die Bewertung herangezogen wurden neben der Anamnese (Familien-, Eigen- und Jetztanamnese) die Zahl der Erythrocyten, der Hämoglobingehalt und der Hämatokritwert, ferner wurde eine Blutsenkung gemacht (Einheiten nach Westergren).

Für die Untersuchung wurde Venenblut verwendet. Nach der Punktion der Vena cubitalis wurde zunächst eine Blutprobe zur Bestimmung der Blutsenkung entnommen, danach mit einer zweiten sterilen Spritze weitere 2 ccm, die in ein steriles, mit Gummistopfen verschließbares Glasfläschchen gespritzt wurden, in das zuvor zur Ungerinnbarmachung des Blutes Heparin (Liquemin[®]) pipettiert wurde. Aus diesem wurden anschließend Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrocytenzahl bestimmt.

Die Erythrocytenzählung erfolgte mit Hilfe des elektronischen Zählautomaten " Celloskop " (Ljungberg-Stockholm), wobei ein methodischer Fehler von $\pm 3 - 6 \%$ zu berücksichtigen ist gegenüber $\pm 8 - 15 \%$ beim Zählkammerprinzip (22).

Die Erythrocyten wurden zunächst mit einer isotonischen Lösung folgender Zusammensetzung verdünnt:

6 ml EDTA (Di - Na - Salz)	3 %ig
50 ml Formalin	5 %ig
50 ml Tri - Hydroxymethylen - aminomethan 0,5 mol (pH = 7,2 - 7,3)	
ad 1 l NaCl	0,9 %ig

20 cmm Blut (eine Hb-Pipette zu 20 cmm) werden mit 4 ml dieser Lösung versetzt (Verdünnung 1 : 200 = Verdünnung I). 0,05 ml der Verdünnung I werden zu 20 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung gegeben (Verdünnung II = 1 : 400). Die Gesamtverdünnung beträgt demnach 1 : 80.000. In einem Meßvorgang wird jeweils die Erythrocytenzahl von 1 ml dieser Verdünnung bestimmt. Jede Blutprobe wurde zweimal gemessen und aus beiden Bestimmungen der Mittelwert berechnet.

Die Bestimmung des Hämoglobins erfolgte photometrisch als Cyanomet-hämoglobin. Zur Ausführung der Hämoglobinbestimmung werden 20 cmm Blut mit 4 ml einer Transformationslösung folgender Zusammensetzung verdünnt (Verdünnung = 1 : 200):

200 mg	$K_3Fe(CN)_4$
100 mg	KCN
ad 1000 ml	H_2O

Die verdünnte Blutlösung wird gut durchgeschüttelt und für wenigstens 45 Minuten stehengelassen. Darauf wird die Lösung in Küvetten mit einer Schichtlänge von 5 mm gegeben und die Extinktion mit Hilfe des Filters S 53 des Photometers Eppendorf bestimmt; aus einer Tabelle wird der zur Extinktion gehörende Hb - Wert in g% direkt abgelesen (22).

Zur Hämatokritbestimmung verwendet wurde die Mikrohämatokritmethode mit Hilfe der Mikrohämatokritzentrifuge. Dazu werden etwa 10 cm lange feine Glaskapillaren zu etwa 3/4 mit dem heparinisierten Blut gefüllt, dann die Kapillare an einem Ende zugeschmolzen und schließlich in die nummerierten Schlitze des Zentrifugenkopfes eingelegt. Das Blut wird 5 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert; anschließend werden die Formbestandteile (Hämatokrit) mit Hilfe eines Abtastgerätes abgelesen.

Der Hb_E -Wert, die mittlere Beladung eines einzelnen Erythrocyten mit Hämoglobin (Größenordnung: $10^{-12}g$) wurde berechnet nach folgender Formel:

$$Hb_E = \frac{g\% \text{ Hb} \times 10}{\text{Ery (Mill./cmm)}}$$

Normalwert : 32 (28 - 36) pg.

2.) Kontrollgut

Als Kontrollgut dienten die Bestimmungen der Erythrocytenzahl, des Hämoglobins, des Hämatokrits, des Hb_E -Wertes und der Blutsenkungsreaktion, welche von Götze an 1.000 Normalpersonen der westberliner Bevölkerung im Untersuchungszeitraum 1962 - 1963 an unserer Klinik durchgeführt worden waren. Götze benutzte zur Gewinnung normaler Durchschnittswerte die gleichen Methoden wie wir bei unseren Untersuchungen (24). Als normale Durchschnittswerte ermittelte er (Tab. 1 a) :

Alter (Jahre)	Anzahl der Unter- suchten	Hämoglobin (g %)		Erythrocyten (Mill./cmm)		Hämatokrit (%)		Hb _E -Wert (pg)	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
20-29	200	16,16	14,22	5,23	4,62	46,30	41,16	30,96	30,86
30-39	100	16,15	14,44	5,05	4,62	45,60	41,28	31,99	31,37
40-49	100	15,97	14,28	5,01	4,53	45,14	40,87	31,90	31,54
50-59	100	15,97	14,14	5,03	4,53	45,33	40,96	31,87	31,17

Tab. 1a: Mittelwerte für Hämoglobin, Erythrocytenzahl, Hämatokrit und Hb_E -Wert in verschiedenen Altersklassen; Normalwerte der westberliner Bevölkerung nach Götze (24).

Hierbei zeigen die durchschnittlichen Hämoglobin-, Erythrocyten- und Hämatokritwerte mit Ausnahme der Hb_E -Werte der Männer einen signifikanten Unterschied gegenüber den Durchschnittswerten der Frauen; dies trifft für alle Altersklassen zu.

Für den Hämoglobin-Normalwert bestehen sowohl bei Männern als auch bei Frauen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersklassen, während die normale durchschnittliche Erythrocytenzahl in den jüngeren Altersgruppen (für Männer: 20 - 29 Jahre, für Frauen 20 - 39 Jahre) signifikant höher liegt als in den älteren Altersklassen. Entsprechend höher finden sich auch die normalen durchschnittlichen Hämatokritwerte, allerdings nicht die Durchschnittswerte der Frauen.

Der Hb_E -Wert liegt in den jüngeren Altersklassen signifikant niedriger als in den höheren, so daß der durchschnittliche Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten sowohl bei Männern als auch bei Frauen im Alter von 20 - 29 Jahren niedriger gefunden wird als in den folgenden Jahrzehnten (30 - 59 Jahre).

Die zwar signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Altersklassen sind absolut nur gering, die Signifikanz trifft außerdem nicht einheitlich für Hämoglobingehalt, Erythrocytenzahl und Hämatokritwert zu. Weiter ist zu berücksichtigen, daß die Zahl der Untersuchten in den jüngeren Altersgruppen größer ist als in den höheren ($n = 200$ gegenüber $n = 100$). Da wir außerdem unsere Altersklassen nicht entsprechend wählen konnten, haben wir unseren Signifikanzprüfungen den Durchschnittswert der vier Altersklassen als Normalwert zugrunde gelegt (Tab. 1 b). Eine Berücksichtigung der Signifikanz zwischen den Altersklassen wäre auch dann nur für uns von Interesse gewesen, wenn sich bei unseren Durchschnittswerten der Altersklassen ebenfalls signifikante Differenzen ergeben hätten; das war jedoch nicht der Fall.

	Männer (n=500)	Frauen (n=500)	
Hb	16,08 (1,53)	14,26 (0,74)	g%
Ery.	5,11 (0,40)	4,58 (0,37)	Mill./cmm
Hb _E	31,54 (2,27)	31,16 (1,78)	pg
Häm.	45,73 (1,49)	41,08 (2,51)	%

Tab. 1b: Normalwerte der Berliner Bevölkerung (West) und () deren mittlere quadratische Abweichungen nach Götze (24).

3.) Statistische Auswertung

Um sich einen Überblick über eine Reihe von Zahlen zu verschaffen, bestimmt man zuerst die Mittelwerte.

Als solche können verwendet werden:

- das arithmetische Mittel (Durchschnitt);
- der Medianwert (Zentralwert); das ist derjenige Wert, den man erhält, indem man alle Varianten der Größe nach ordnet und dann diejenige feststellt, unterhalb und oberhalb welcher gleich viele Werte liegen;
- der dichteste oder häufigste Wert ; das ist derjenige Wert, auf den die meisten Varianten entfallen.

Für unsere Berechnungen erwies sich das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) als das geeignetste. Seine Berechnung erfolgte nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} \text{ oder } \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Das arithmetische Mittel wurde zunächst getrennt nach Ulcus ventriculi und duodeni sowie nach Altersgruppen berechnet, und zwar:

- Klasse 1 = 19 - 29 Jahre
- Klasse 2 = 30 - 39 Jahre
- Klasse 3 = 40 - 49 Jahre
- Klasse 4 = 50 - 59 Jahre
- Klasse 5 = 60 - 75 Jahre

Bei den weiblichen Patienten war eine solche altersmäßige Aufteilung sowie eine Aufgliederung nach *Ulcus ventriculi* und *duodeni* nicht möglich, da insgesamt nur 12 Fälle zur Verfügung standen.

Um von diesen Durchschnittswerten das arithmetische Mittel aller Fälle mit *Ulcus ventriculi* bzw. *duodeni* (unabhängig vom Alter) sowie sämtlicher Fälle zu berechnen, muß der gewogene Durchschnitt bestimmt werden, d.h. die in jeder Gruppe vorhandene Anzahl der Einzelergebnisse mitberücksichtigt werden. Die " Gewichte " ergeben sich hierbei aus den jeweiligen Beobachtungszahlen der einzelnen Altersgruppen. Bezeichnet man die Gewichte allgemein mit $w_1, w_2 \dots w_n$, dann lautet die allgemeine Formel für den gewogenen Durchschnitt:

$$\bar{x} = \frac{\sum w_1 \cdot x_1}{\sum w_1}$$

Um die Signifikanz zweier Differenzen (in diesem Falle unserer Blutwerte gegenüber den Normalwerten) beurteilen zu können, muß man weiterhin die Streuung, bzw. Standardabweichung, bzw. die mittlere (quadratische) Abweichung kennen.

Der Mittelwert als Zusammenfassung der Gesamtverteilung in einen einzigen Wert ist in vielen Fällen eine allzu starke Abstraktion. Als weitere Aufschlüsselung dient die Bestimmung der Streuung, welche ein objektives Maß für das Gesamtverhalten der Abweichungen in einer Reihe darstellt. Die Betrachtung allein des Abstandes zwischen Minimal- und Maximalwerten (sog. "Variationsbreite ") erweist sich als Maß der Streuung als ungeeignet, da sie zu stark von der Genauigkeit der Bestimmungen abhängig ist, was bei Laborwerten besonders ins Gewicht fällt. Besser erscheint es, die Gesamtheit aller Abweichungen zu betrachten; dazu bestimmt man den Durchschnitt aller Abweichungen vom arithmetischen Mittel.

Unter der Voraussetzung, daß es sich um ein gewogenes Mittel handelt, muß die Summe aller Abweichungen vom arithmetischen Mittel und daher auch deren Durchschnitt gleich 0 sein. Daher muß der Durchschnitt aus den absoluten Werten der einzelnen Abweichungen angesetzt werden.

Die mittlere quadratische Abweichung ist definiert als die Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der Quadrate der einzelnen Abweichungen. Man geht dabei so vor, daß man alle Abweichungen der einzelnen Varianten vom arithmetischen Mittel der Reihe quadriert, die Quadrate summiert, die Summe durch die Anzahl der Varianten dividiert und schließlich aus den Quotienten die Quadratwurzel zieht.

Da nur die Quadrate der Abweichungen verwendet werden, werden die Vorzeichen durchweg positiv. Die mittlere Abweichung wird mit s bezeichnet. Es ergibt sich somit für die mittlere quadratische Abweichung die Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

s = Streuung

x_i = Einzelwert

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

n = Anzahl der Einzelwerte.

Der unter der Wurzel stehende Ausdruck, also s^2 , heißt Varianz. Da in unserem Fall die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, bei den Hämatokrit- und Färbindexwerten deren arithmetische Mittel, mit je zwei Dezimalstellen angegeben werden, kann man sich die Berechnung der Abweichungen und ihrer Quadrate dadurch vereinfachen, daß man nicht vom tatsächlichen arithmetischen Mittel ausgeht, sondern von einem provisorischen Mittel ($\bar{x}'$), das eine ganze Zahl darstellt und dem wahren arithmetischen Mittel möglichst nahe gewählt wird. Es ist $\bar{x}' - \bar{x} = d$. Die von uns benutzte Formel lautet daher:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x}')^2}{n} - d^2}$$

d = Differenz zwischen tatsächlichem und provisorischem arithmetischem Mittelwert.

Die mittlere Abweichung hat genau wie alle Mittelwerte die gleiche Dimension wie die einzelnen Varianten selbst. Deren Abweichungen vom Durchschnitt haben diese Dimension; wenn man sie quadriert, so erhält man das Quadrat der betreffenden Dimension; zieht man daraus wieder die Quadratwurzel, so wird die ursprüngliche Dimension wieder hergestellt.

Prüfung der Signifikanz, des Zufallfehlers

Die Fehlertheorie geht davon aus, daß es im jeweiligen Falle nur einen wahren Wert der gemessenen Größe geben kann, und ihre Aufgabe ist es festzustellen, welcher Wert am wahrscheinlichsten der wahre ist, und außerdem, wie groß die Abweichung des tatsächlichen, aber unbekannten wahren Wertes von diesem wahrscheinlichsten sein kann. Das ist so zu verstehen, daß man hierfür nicht absolute Grenzen finden kann (nach beiden Richtungen), sondern nur Grenzen findet, die mit einer bestimmten, zahlenmäßig feststellbaren Wahrscheinlichkeit nicht überschritten werden.

Nach Gauß ist der wahrscheinlichste Wert einer Größe, die mehrmals gemessen wurde, der gewogene Durchschnitt aus den einzelnen Messungsergebnissen. Zu dem Durchschnitt gehört dann der mittlere Fehler des Durchschnittes oder die mittlere Abweichung des Durchschnittes ($s_{\bar{x}}$).

Dieser ergibt sich nach der Formel:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

s_x = mittlere quadratische Abweichung.

n = Zahl der Einzelergebnisse.

s_x ist ein Maß der Abweichungen der Einzelwerte einer Reihe vom Durchschnitt. Die Verteilung dieser Abweichungen ist von der Zahl der Beobachtungen fast unabhängig, während $s_{\bar{x}}$, die mittlere Abweichung des Durchschnittes von seinem unbekannten

wahren Wert, bei gegebenen s_x mit wachsendem n gesetzmäßig im Verhältnis $\frac{1}{n}$ abnimmt. Die Präzision einer Durchschnittsbestimmung ist $\frac{1}{n}$ somit umso größer, je größer n ist. Daneben hängt sie auch von s_x ab. Die Präzision eines Durchschnittes ist somit ein Maß für die Reproduzierbarkeit eines Ergebnisses, vorausgesetzt, daß es sich um Stichproben aus einer hinsichtlich aller Faktoren homogenen Gesamtheit handelt.

Für die Berechnung von $s_{\bar{x}}$ und ihrer Anwendung gilt die Normalverteilung nur, wenn n eine große Zahl ist. Ist diese Bedingung nicht erfüllt, dann kann man $s_{\bar{x}}$ mit seiner Normalverteilung nicht verwenden, sondern muß dann auf die t -Verteilung zurückgreifen, die anstelle der Normalverteilung gilt, wenn n klein ist. Hierbei ist t definiert:

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

$$\bar{x} = \text{Durchschnitt einer Differenz}$$

$$s_{\bar{x}} = \text{mittlerer Fehler des Durchschnittes.}$$

Für ein gegebenes t können die dazugehörenden % Wahrscheinlichkeit aus entsprechenden Tabellen abgelesen werden.

Die Bestimmung der mittleren Abweichung des Durchschnittes dient in diesem Falle dazu, die Formeln des Fehlerfortpflanzungsgesetzes auf Differenzen anwenden zu können, und zwar auf die Differenz zweier Durchschnitte (d.h. der Blutnormalwerte mit unseren Meßergebnissen). Die mittlere Abweichung der Differenz $\Delta = \bar{x} - \bar{y}$ beläuft sich auf:

$$s_{\Delta} = \sqrt{s_{\bar{x}}^2 + s_{\bar{y}}^2}$$

oder allgemeiner:

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{s_x^2}{n_x} + \frac{s_y^2}{n_y}}$$

Die Berechnung von s_{Δ} dient dazu, die Signifikanz einer Differenz zu prüfen. Eine Differenz ist dann signifikant, wenn sie mit einer so großen Wahrscheinlichkeit, daß die Gegenwahrscheinlichkeit außer Betracht bleiben kann, nicht auf dem Zufall der Stichprobe beruht. Allerdings gibt es keine scharfen Grenzen der Wahrscheinlichkeit, sondern nur fließende Übergänge. Bei der Prüfung der Signifikanz geht man von der Null - Hypothese aus, d.h. der Hypothese, daß das Kollektiv x und das Kollektiv y Stichproben aus der gemeinsamen Grundgesamtheit seien, also mit dem gleichen Durchschnittswert, von dem $\bar{x}$ und $\bar{y}$ nur zufällig abweichen. Man prüft, ob diese Null - Hypothese mit den Tatsachen vereinbar ist oder nicht: Im ersten Fall ist die Differenz nicht signifikant, im zweiten, in dem die Null - Hypothese abgelehnt werden muß, ist die Differenz signifikant. Bei der Prüfung einer Signifikanz einer Differenz kommt immer nur eine einseitige Fragestellung in Betracht. Signifikanz bedeutet stets Signifikanz des Vorzeichens.

In der Signifikanz kann es keine scharfen Grenzen geben. Daher verwendet man die drei Begriffe "nichtsignifikant", "wahrscheinlich signifikant", "sicher signifikant", wobei dem Wort 'sicher' nur eine praktische Bedeutung zukommt. Die Abgrenzung dieser Begriffe wird mittels ganzzahliger Vielfacher von s_{Δ} vorgenommen. Dabei bedeutet

"nicht signifikant"	: $\Delta < 2s_{\Delta}$
"wahrscheinlich signifikant"	: $2s_{\Delta} < \Delta < 3s_{\Delta}$
"sicher signifikant"	: $\Delta > 3s_{\Delta}$

Diese Grenzziehung gilt nur, wenn n_x und n_y leidlich große Zahlen sind, anderenfalls muß die t -Verteilung verwendet werden.

Eine nicht signifikante Differenz bedeutet nicht, daß sie zufällig sein muß, sondern nur, daß sie zufällig sein kann und daß man nicht beweisen kann, daß sie signifikant ist, aber auch nicht das Gegenteil.

Bei der Berechnung von s_{Δ} steht, genau wie bei $s_{\bar{x}}$, im Nenner die Quadratwurzel aus der Beobachtungszahl n . Dabei ist vorausgesetzt, daß die Ergebnisse der n Beobachtungen voneinander unabhängig sind (in unserem Fall wurden die Untersuchungen der einen Reihe an Patienten mit Ulcusleiden, in der zweiten an gesunden Personen vorgenommen).

s_{Δ} kann nur dann zur Prüfung der Signifikanz von Differenzen herangezogen werden, wenn Δ keinen systematischen Fehler aufweist. Systematische Fehler bei der Gewinnung der Zahlen wurden bei unseren Untersuchungen dadurch ausgeschaltet, daß sowohl die Blutuntersuchungen an Normalpersonen als auch bei den Ulcuspatienten mit den gleichen Methoden bzw. Apparaten vorgenommen wurden.

Das Wort 'signifikant' bedeutet nicht, daß eine Differenz eine erhebliche praktische Bedeutung haben muß; da jedoch die Werte von n_x und n_y ($n_x = 86$, $n_y = 500$, bei Männern) nicht allzu hoch liegen, kann somit der Faktor ausgeschlossen werden, daß die Differenz praktisch sehr klein und völlig uninteressant wäre und statistisch sich eine Signifikanz allein auf Grund der großen Beobachtungszahlen n_x und n_y (Größenordnung z.B. 100.000) ergeben würde.

C.) Ergebnisse

1.) Experimentelle Ergebnisse

a.) In Serie I ließ sich bei keinem der fünf Versuchstiere weder bei Lupenbetrachtung des frischen Magenpräparates noch bei der histologischen Untersuchung nach Formalininfizierung ein Ulcus, bzw. eine Ulcusnarbe nachweisen. Bei vier der fünf Präparate fanden sich histologisch lediglich oberflächliche Epitheldefekte sowie eine starke Gefäßfüllung; makroskopisch fiel eine grobe Faltenzeichnung auf.

Nach Angaben von BONFILS, DUBRASQUET und LAMBLING (5) sollen am 9. Tag nach Versuchsbeginn nur noch bei 50 % der Versuchstiere geringfügige Narben nachweisbar sein, in den restlichen 50 % sollen die Mägen völlig normal aussehen.

Unsere Versuchstiere waren nun erst am 9. Versuchstag getötet worden, da wegen der langen Überlebensdauer der Erythrocyten Blutbildveränderungen erst nach einer entsprechenden Anlaufzeit zu erwarten waren.

Am ersten Tag nach Beendigung der Zwangsfixation waren die Erythrocytenzahl und der Hämoglobingehalt deutlich abgefallen, anschließend war ein allmählicher Anstieg der Blutwerte zu verzeichnen, welcher sein Maximum am 7. Tag erreichte.

Am 9. Tag (letzter Versuchswert dieser Serie) war dann wiederum ein Absinken der Werte zu beobachten; die letzten gemessenen Werte lagen durchschnittlich für die Erythrocytenzahl um 0,5 Mill., für den Hämoglobingehalt um 0,4g% höher als die durchschnittlichen Ausgangswerte.

In der 2. Versuchsreihe wurden die Tiere (5 Versuchstiere, 2 Kontrolltiere) am 21. Tag nach Versuchsbeginn getötet, um eine längere Verlaufsbeobachtung zu haben. Bei zweien der Versuchstiere ließ sich histologisch eine Ulcusnarbe feststellen (beide Tiere mußten jedoch wegen blutender Hinterpfoten und der daraus resultierenden Anämie von der späteren Auswertung ausgeschlossen werden), in den anderen drei Fällen nur makroskopisch multiple Petechien.

Die Blutwertbestimmungen ergaben folgende Befunde:

Hämoglobin und Erythrocytenzahl fielen am ersten Tag nach dem Zwangstest wiederum deutlich ab (ebenso, wenn auch nicht im gleichen Maße, bei den Kontrolltieren). Die weiteren Ergebnisse waren uncharakteristisch, d.h. die Erythrocytenzahlen lagen bei Versuchsende sämtlich unter den Ausgangswerten, die für Hämoglobin nur bei einem der drei Tiere über dem Ausgangswert (und zwar um 1 g%); bei einem zweiten entsprach das Hämoglobin dem Ausgangswert, bei dem dritten lag es deutlich niedriger. Die Schwankungen waren etwa die gleichen wie bei den Kontrolltieren (2); hier stimmten Ausgangs- und Endwerte etwa überein.

In der 3. Versuchsserie war ein Tier während des Versuchs gestorben, von den übrigen 4 Tieren, die einen Tag nach der Zwangsfixation getötet worden waren, hatte nur eines ein Ulcus, die restlichen drei lediglich Ecchimosen und Hyperämie der Magenschleimhaut.

Die Blutbildbefunde stammen jedoch von der 2. Versuchstiergruppe dieser Versuchsreihe. Sie ergaben wiederum einen Abfall am ersten Tag, auch bei einem der beiden Kontrolltiere. Die Werte der 10. Blutbestimmung (29. Tag) lagen für Hämoglobin in zwei Fällen deutlich niedriger, in zwei weiteren Fällen waren sie erhöht gegenüber dem Ausgangswert, in einem Fall unverändert geblieben. Ein deutlicher Abfall des Hämoglobins war auch bei den Kontrollen zu verzeichnen; analoge Veränderungen zeigten die Erythrocytenwerte.

Eine anschließende graphische Darstellung der Durchschnittswerte von den Einzelbestimmungen aller drei Versuchsserien zeigt einen uncharakteristischen Verlauf. Auffallend ist nur der stets vorhandene Abfall der Werte für Hämoglobin und Erythrocyten am ersten Tag nach dem Zwangstest. Da er sich auch bei den Kontrollen findet, ist anzunehmen, daß es sich um einen unspezifischen Effekt handelt, der im Zusammenhang mit den Blutabnahmen stehen könnte (siehe Abb. 1, unten).

Die Kontrollgruppe umfaßt insgesamt fünf Tiere, welche in gleicher Weise wie die Versuchstiere in Einzelkäfigen gehalten worden waren, das gleiche Futter erhalten hatten und bei denen die gleichen Blutentnahmen vorgenommen worden waren.

Während BONFILS, DUBRASQUET und LAMBLING eine Ulcusfrequenz von 89,2 % für den Standardtest (24 Stunden Versuchsdauer) angeben, konnten wir nur eine solche von 16 % (3 von 19 Tieren) bei einer Mortalität von 5 % (eines von 20 Tieren) feststellen.

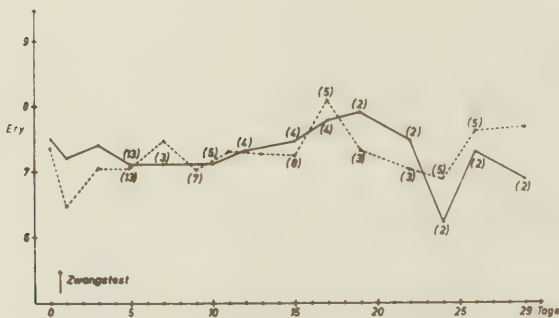


Abb. 7a Verlaufskontrollen der Erythrocytenzahl weißer Ratten, die dem Zwangstest unterworfen wurden, bis zu 29 Tagen nach Versuchsbeginn. Anzahl der Tiere in () Durchschnittswerte aus 3 Versuchsserien.
Kontrolliere (n) — Versuchstiere (n) ---

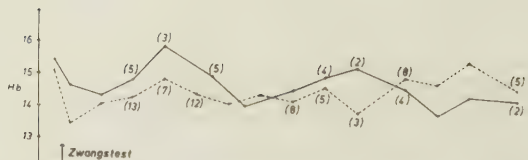


Abb. 7b Verlaufskontrollen des Hämoglobingehaltes weißer Ratten, die dem Zwangstest unterworfen wurden, bis zu 29 Tagen nach Versuchsbeginn. Anzahl der Tiere in () Durchschnittswerte aus 3 Versuchsserien.
Kontrolliere (n) — Versuchstiere (n) ---

II. Klinische Befunde

1.) Altersverteilung

Die Altersverteilung bei den von uns untersuchten Ulcus-Patienten ist in Abb. 2 wiedergegeben. Hierbei wurden auch Ulcus-Patienten mit hoher BKS, Magenresezierte und Fälle mit Ulcus-Blutung miteinbezogen, um ein möglichst unausgewähltes Untersuchungsmaterial zu erhalten. Die sich dabei ergebende Altersverteilung stimmt in ihren Charakteristika mit derjenigen der Fälle überein, die zur statistischen Auswertung herangezogen wurden.

Wegen der geringen Anzahl konnte eine Altersverteilung für Frauen nicht aufgestellt werden.

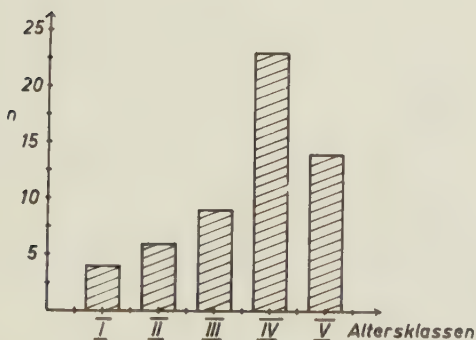


Abb. 2a: Altersverteilung bei den männlichen Patienten (n=56) mit *Ulcus ventriculi*.

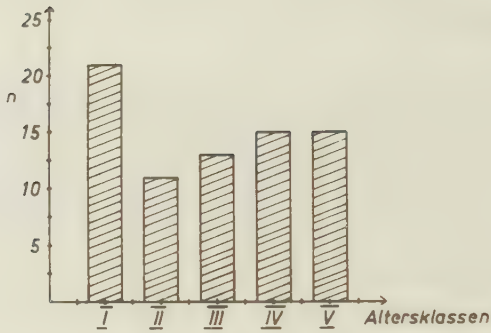


Abb. 2b: Altersverteilung bei den männlichen Patienten ($n=75$) mit Ulcus duodeni.

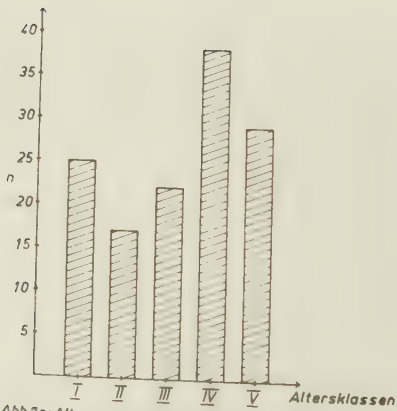


Abb. 2c: Altersverteilung bei männlichen Patienten ($n=131$) mit Ulcus ventriculi oder duodeni

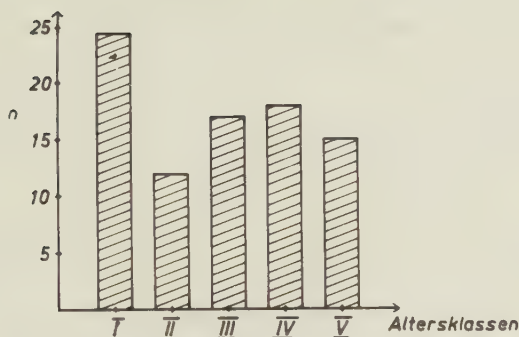


Abb. 2d: Altersverteilung der männlichen Patienten (n=86) mit *Ulcus ventriculi oder duodeni*, die für die statistische Untersuchung herangezogen wurden.

Aus Abb. 2a und b geht hervor, daß das Maximum der Häufigkeit für *Ulcus duodeni* in die Altersklasse I (19 bis 29 Jahre) fällt, um dann mit steigendem Alter abzunehmen, während das *Ulcus ventriculi* in der Altersklasse IV (50 bis 59 Jahre) seine maximale Frequenz hat. Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Darstellung der Altersverteilung für beide *Ulcus*-formen (Abb. 2 c) wider und stimmen auch mit den in der Literatur gemachten Angaben (61) überein, d.h. es handelt sich bei den von uns untersuchten Patienten um eine durchschnittliche Altersverteilung.

2.) Befunde der Blutuntersuchung bei *Ulcus*patienten und statistische Auswertung

In Tab. 2 sind die Mittelwerte und die dazugehörenden Varianzen (= Quadrate der Standardabweichungen) der Einzeluntersuchungen für Hämoglobin, Erythrocyten, Hämatokrit und Hb_E getrennt nach Altersklassen sowie nach *Ulcus duodeni* und *ventriculi* zusammengefaßt. Bei den 12 weiblichen Patienten wurde ein einziger Mittelwert gebildet.

Alter	Ulcer- form	n	Hb(g%)	Ery. (Mill/mm ³)	Hb _E (pg)	Häm.(%)	n (Häm)
Klasse I	U.d.	20	17,00	5,58	30,70	47,25	
19-29 Jh.			(2,875)	(0,604)	(10,51)	(6,5215)	12
(n=24)	U.v.	4	17,76	5,71	31,00	45,50	2
			(6,527)	(0,11)	(3,5)	(2,25)	
Klasse II	U.d.	9	17,35	5,50	31,67	47,60	5
30-39 Jh.			(3,10)	(0,288)	(6,211)	(3,44)	
(n=12)	U.v.	3	18,12	5,73	30,67	47,67	3
			(2,19)	(0,168)	(2,884)	(0,8911)	
Klasse III	U.d.	9	16,46	5,35	30,78	47,14	7
40-49 Jh.			(0,626)	(0,413)	(8,8360)	(4,1194)	
(n=17)	U.v.	8	15,99	5,15	31,00	48,00	7
			(4,683)	(0,687)	(1,5)	(1,714)	
Klasse IV	U.d.	8	16,68	5,47	28,88	48,83	7
			(3,84)	(0,228)	(3,6206)	(8,2437)	
50-59 Jh.	U.v.	10	17,18	5,20	33,40	48,67	6
(n=18)			(4,78)	(0,202)	(7,64)	(8,5511)	
Klasse V	U.d.	8	17,10	5,55	31,00	48,60	5
60-75 Jh.			(2,07)	(0,336)	(8,75)	(5,84)	
(n=15)	U.v.	7	16,33	5,09	31,57	48,67	6
			(2,18)	(0,295)	(1,9637)	(3,8844)	
Frauen	Uv=3	12	14,33	4,63	31,42	42,28	11
27-71 Jh.	Ud=9		(1,11)	(0,09)	(4,4003)		
(n=12)							

Tab. 2 : Mittelwerte und Varianzen der Einzeluntersuchungen für Hämoglobin, Erythrozyten, Hb_E - Werte und Hämatokrit, für die männlichen Patienten getrennt nach Ulcerform und Altersgruppen.

In Tab. 3 sind die Mittelwerte der Einzelergebnisse für beide Ulcusformen in den einzelnen Altersklassen sowie deren Varianzen angegeben ; eine solche Zusammenfassung ist möglich, da die Differenzen der Mittelwerte für Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni innerhalb der einzelnen Altersklassenvoneinander nicht signifikant sind.

Alters- klasse	n	Hb (g%)	Ery. (Mill./mm ³)	Hb _E (pg)	Häm.(%)	- n (Häm.)
Klasse I	24	17,13 (2,6464)	5,60 (0,5237)	30,75 (9,3542)	47,00 (6,286)	14
Klasse II	12	17,54 (2,9850)	5,56 (0,2564)	31,42 (5,5669)	47,63 (2,488)	8
Klasse III	17	16,24 (2,5918)	5,26 (0,2718)	30,88 (5,4021)	47,57 (3,101)	14
Klasse IV	18	16,96 (4,4186)	5,32 (0,2315)	31,83 (9,4844)	48,54 (8,400)	13
Klasse V	15	16,74 (2,3097)	5,34 (0,32307)	31,27 (5,6537)	48,64 (4,772)	11

Tab. 3 : Mittelwerte und Varianzen (s₂) der einzelnen Altersklassen beider Ulcusformen (Männer) .

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen erweisen sich ebenfalls als nicht signifikant; die Altersklassen können daher unberücksichtigt bleiben und die Mittelwerte für jede Ulcusform zu einem einheitlichen Wert zusammengefaßt werden (Tab. 4) :

Ulcusform	n	Hb(g%)	Ery(Mill/mm ³)	Hb _E (pg)	Häm.(%)	- n (Häm.)
U. duod.	54	16,92 (2,68)	5,51 (0,43)	30,80 (8,6748)	47,69 (6,20546)	36
U. ventr.	32	16,86 (4,1603)	5,28 (0,2097)	31,84 (5,08315)	48,08 (4,2436)	24

Tab.4 : Mittelwerte und Varianzen(s₂) für Hämoglobin, Erythrozytenzahl, Hb_E-Wert und Hämatokrit sämtlicher Altersklassen der beiden Ulcusformen(Männer).

Die durchschnittlichen Hämoglobin-, Erythrocyten-, Hb_E - und Hämatokritwerte bei Patienten mit Ulcus ventriculi unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Patienten mit Ulcus duodeni, so daß ein einziger Mittelwert beider Untersuchungsgruppen den weiteren Berechnungen als Ausgangswert zugrunde gelegt werden kann (Tab. 5). Bei den weiblichen Patienten war von vornherein nur ein einziger Mittelwert gebildet worden ($n = 12$).

n	Hb (g%)	Ery(Mill/mm ³)	Hb _E (pg)	Häm.(%)	Häm(n)
86	16,91 (3,1519)	5,42 (0,3615)	31,23 (7,4871)	47,85 (5,6275)	60

Tab. 5 : Mittelwerte für Hämoglobin, Erythrocyten, Hb_E und Hämatokrit von Patienten mit Ulcus ventriculi und duodeni sämtlicher Altersklassen (Männer) und die dazugehörigen Varianzen.

Die so erhaltenen Mittelwerte für Hämoglobin, Erythrocyten, Hb_E und Hämatokrit bei Patienten mit Ulcus ventriculi und duodeni können jetzt zur Prüfung der Signifikanz gegenüber Normalwerten herangezogen werden; diese sind bereits in Tab. 1 b aufgeführt.

Die Prüfung signifikanter Vorgänge bei den Veränderungen des roten Blutbildes bei den weiblichen Ulcus-Patienten war wegen der geringen Zahl der von uns untersuchten nicht möglich. Sie werden daher von den weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Bei der Berechnung der Signifikanz für die 86 männlichen Patienten mit Ulcus erhielten wir folgende Ergebnisse:

a.) Hämoglobin

Die Differenz beider Mittelwerte beträgt $\Delta = 16,91 - 16,08 \text{ g\%}$, $\Delta = 0,83 \text{ g\%}$. s_x^2 wurde mit $3,1519 \text{ g\%}$ berechnet, die Varianz des Normalwertes beträgt $s_y^2 = 2,3409 \text{ g\%}$. n_x (unserer Untersuchungsreihe) ist 86, n_y (Anzahl der Untersuchten bei Bestimmung des Normalwertes) beträgt 500.

Für die mittlere Abweichung der Differenz Δ errechnet sich somit :

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{s_x^2}{n_x} + \frac{s_y^2}{n_y}}$$

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{3,1519}{86} + \frac{2,3409}{500}} = \sqrt{0,03663 + 0,00468}$$

$$s_{\Delta} = \sqrt{0,04131} = 0,203$$

=====

Da $\Delta > 3 s_{\Delta}$ ($0,83 > 0,609$), erweist sich die Differenz der Hämoglobinwerte bei männlichen Ulcuspatienten als sicher signifikant gegenüber denen von Normalpersonen.

b.) Erythrocyten

Eine analoge Berechnung ergibt:

$$\Delta = 0,31 \quad s_x^2 = 0,3615 \quad - \quad s_y^2 = 0,1600$$

$$n_x = 86 \quad - \quad n_y = 500$$

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{0,3615}{86} + \frac{0,1600}{500}} = \sqrt{0,004523}$$

$$s_{\Delta} = 0,0672$$

=====

Da hier ebenfalls $\Delta > 3 s_{\Delta}$ ($0,31 > 0,2016$), erweist sich auch die Differenz der Erythrocyten als sicher signifikant gegenüber den Normalwerten.

c.) Hb_E - Wert

s_{Δ} berechnet sich aus folgenden Werten:

$$\Delta = 0,31$$

$$s_x^2 = 7,4871 ; \quad s_y^2 = 5,1529$$

$$n_x = 86 ; \quad n_y = 500$$

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{7,4871}{86} + \frac{5,1529}{500}} = \sqrt{0,09736}$$

$$s_{\Delta} = 0,311$$

=====

Da $\Delta < 2 s_{\Delta}$ ($0,31 < 0,62$), besteht keine Signifikanz der Differenz zwischen Normalwert und Durchschnittswert bei Ulcus-patienten für den Hb_E - Wert, d.h. die Erythrocytenzahl und das Hämoglobin sind gleichzeitig vermehrt, der einzelne Erythrocyt ist normochrom.

d.) Hämatokrit

Die Signifikanz der Differenz für den Hämatokritwert wird in entsprechender Weise geprüft:

$$\Delta = 2,12$$

$$s_x^2 = 5,6275 ; \quad s_y^2 = 2,2201$$

$$n_x = 60 ; \quad n_y = 500$$

$$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{5,6275}{60} + \frac{2,2201}{500}} = \sqrt{0,098232}$$

$$s_{\Delta} = 0,3135$$

=====

$\Delta > 3 s_{\Delta}$ ($2,12 > 0,9405$), somit besteht auch für den Hämatokritwert ein sicher signifikanter Unterschied in der Differenz gegenüber den Normalwerten ($2,12 > 0,9405$).

Aus den Signifikanzberechnungen der Blutwerte bei Ulcus-patienten gegenüber Normalpersonen folgt, daß Hämoglobinwert, Erythrocytenzahl und Hämatokrit statistisch signifikant erhöht sind, während der Hb_E - Wert im Normbereich liegt. Es läßt sich also bei Patienten mit Ulcus ventriculi und duodeni das Vorliegen einer Polyglobulie sichern. Da das Hämoglobin jedoch im Durchschnitt um nur 0,83 g%, bzw. die Erythrocytenzahl um 0,31 Mill./cmm vermehrt sind, kann es sich nur um eine sekundäre oder symptomatische Polyglobulie handeln; die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengefaßt.

$\frac{n_x = 86}{n_y = 500}$	$\Delta = \bar{x} - \bar{y}$	s_x^2	s_y^2	$s_{\Delta} = \sqrt{\frac{s_x^2}{n_x} + \frac{s_y^2}{n_y}}$	Signifikanz $\Delta < 2s$ = n.sign. $\Delta > 3s$ = sicher signif.
Hb (g%)	0,83	3,1519	2,3409	0,203	$\Delta > 3 s_{\Delta}$ (0,83 > 0,609) sign.
Ery. (Mill./ mm ³)	0,31	0,3615	0,1600	0,0672	0,31 > 0,2016 sign.
Hb _E (pg)	0,31	7,4871	5,1529	0,311	0,31 < 0,62 nicht sign.
Hämatokrit(%)	2,12	5,6275	2,2201	0,3135	2,12 > 0,9405 sign.

Tab. 6 : Berechnung der Signifikanz der Differenzen des roten Blutbildes zwischen Normalpersonen und Patienten mit Ulcus duodeni und ventriculi;

s_x^2 = Varianz (Quadrat der mittleren Abweichung) unserer Versuchsergebnisse.

s_y^2 = Varianz der Mittelwerte bei Normalpersonen.

Δ = Differenz der Mittelwerte beider Versuchsreihen
($\Delta = \bar{x} - \bar{y}$).

s_Δ = mittlere Abweichung der Differenz Δ .

n_y = Anzahl der Untersuchten bei Bestimmung des Normalwertes (Männer).

n_x = Anzahl der Patienten unserer Untersuchungsreihe.

3.) Einfluß des Krankheitsverlaufes

Von 22 Patienten standen die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, wie sie z.Zt. der stationären Behandlung gemessen worden waren, zur Verfügung. Der Krankenhausaufenthalt lag zwischen 1 - 3 Jahren zurück. Es schien uns angebracht zu prüfen, ob sich eine gesetzmäßige Zu- oder Abnahme der Werte in den 1 - 3 Jahren nach der Behandlung im Krankenhaus feststellen ließ. Dazu wurden zunächst die Differenzen berechnet, wobei die Blutbestimmungen, die 1 - 3 Jahre nach der stationären Behandlung mit den gleichen Methoden gemacht wurden, als Ausgangswerte (x_{1a}) genommen wurden. Von diesen wurden die z.Zt. der stationären Aufnahme gemessenen Werte (x_{1b}) subtrahiert. Ulcus ventriculi und duodeni wurden nicht getrennt betrachtet. Die Differenzen wurden summiert und ihre Varianzen, die mittleren quadratischen Abweichungen sowie die mittlere Abweichung des Durchschnittes berechnet. Schließlich wurde die Signifikanz von 0 mit Hilfe der t - Verteilung bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle, Tab. 7, zusammengefaßt.

$n = 22$	$\bar{x} = \frac{\sum (x_{ia} - x_{ib})}{n}$	s_x^2	s_x	$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$	$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$
Hb (g%)	+ 0,38273	5,5260	2,35	0,50	0,8
Ery. (Mill/mm ³)	+ 0,15682	0,50889	0,71	0,15	1,1

Tab. 7 : Prüfung signifikanter Veränderungen des Hämoglobins, der Erythrocytenzahl bei Ulcus-Patienten im Beobachtungszeitraum von 1 - 3 Jahren.

n = Zahl der Fälle.

x_{ia} = Werte 1-3 Jahre nach der stationären Behandlung.

x_{ib} = Werte zum Zeitpunkt der Krankenhausbehandlung.

s_x^2 = Varianz.

s_x = mittlere quadratische Abweichung.

$s_{\bar{x}}$ = mittlere Abweichung des Durchschnittes $\left(\bar{x} = \frac{\sum (x_{ia} - x_{ib})}{n} \right)$

t = Verhältnis des Durchschnittes der Differenz zu seinem mittleren Fehler $\left(\frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}} \right)$.

t ist definiert als das Verhältnis der Differenz zu ihrem mittleren Fehler. Ist t kleiner als 2, besteht keine Signifikanz. Das Vorzeichen ist nicht signifikant; bei größerer Menge (Anzahl der Beobachtungen) könnte es negativ werden. Die 0 - Hypothese ist somit nicht widerlegt.

Eine Zunahme der Werte im Verlauf der Erkrankung ist demnach wahrscheinlich, jedoch ist sie zu klein, um signifikant zu sein. Für die Hämoglobinwerte besteht 80 % Wahrscheinlichkeit, daß das Vorzeichen positiv ist, d.h. eine Erhöhung des Hämoglobins stattfindet. Für die Erythrocytenwerte besteht eine Wahrscheinlichkeit von 86 %; doch läßt sich keine Signifikanz der Zunahme der Blutwerte für einen Zeitraum von 1 - 3 Jahren des meist chronischen Leidens nachweisen.

4.) Verteilungskurven für Hämoglobin, Erythrocyten und Hämatokrit

Einen Überblick, wie sich die Einzelwerte auf niedere und höhere Gruppen von Hämoglobin, Erythrocyten und Hämatokrit verteilen, geben Abb. 3, 4 und 5. Abb. 3a bis 5a zeigen die Verteilung der Werte zusammen für beide Ulcusformen.

Abb. 3b bis 5 b zeigen sie getrennt nach Ulcus ventriculi oder duodeni; bei letzteren sind jeweils die prozentualen Anteile der einzelnen Gruppen angegeben, da die Anzahl der Fälle mit Ulcus ventriculi von denen mit Ulcus duodeni differiert und somit die Anzahl der Einzelergebnisse beider Untersuchungsreihen nicht unmittelbar in Beziehung gesetzt werden können.

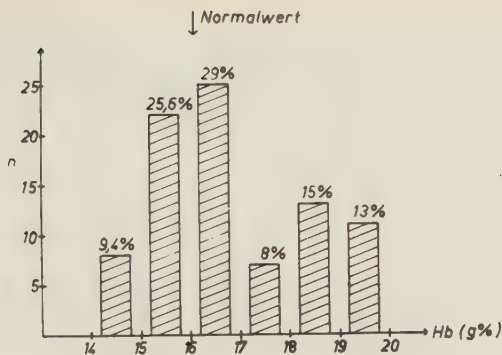


Abb. 3a: Verteilung der Hb-Werte bei 86 Patienten mit
Ulcus ventriculi oder duodeni

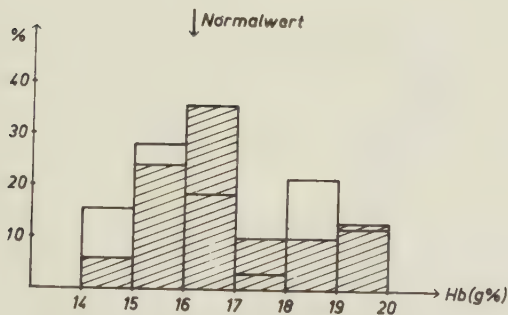


Abb. 3b: Verteilung der Hb-Werte in %, getrennt
nach Ulcus ventriculi (n=32, □) und duodeni (n=54, ▨)

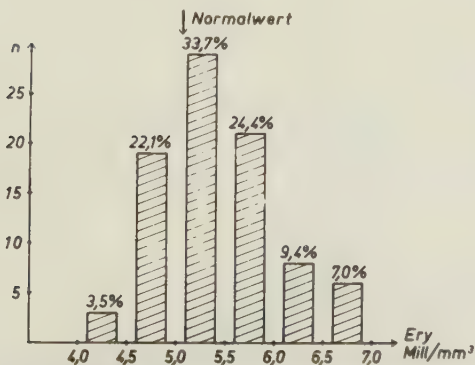


Abb. 4a: Verteilung der Erythrocyten-Werte bei Patienten (n=86)
mit Ulcus ventriculi oder duodeni.

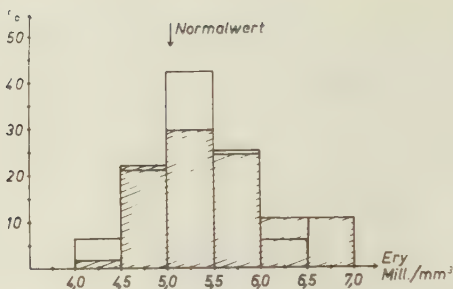


Abb 4b: Verteilung der Ery-Werte in %, getrennt für Patienten mit Ulcus ventriculi (n=32, □) und duodeni (n=54, ▨)

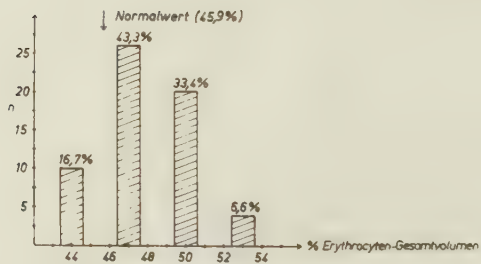


Abb 5a Verteilungsdiagramm der Hämatokrit-Werte bei Patienten (n=86) mit Ulcus ventriculi oder duodeni,

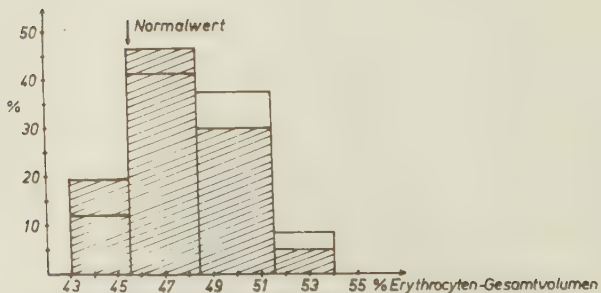


Abb 5b: Verteilung der Hämatokrit-Werte in %, getrennt für Patienten mit Ulcus ventriculi (n=32, □) und Ulcus duodeni (n=54, ▨)

Aus den Verteilungsdiagrammen für Hämoglobin und Erythrocyten läßt sich ablesen, daß die Maxima im oberen Normbereich liegen, die Anzahl der hoch normalen Werte jedoch höher liegt als die der unterdurchschnittlichen.

Daß sich für das Hämoglobin bei Ulcus ventriculi ein zweigipfliger Verlauf zeigt, mag daran liegen, daß die Zahl der Untersuchungen bei Ulcus ventriculi geringer ist als bei Ulcus duodeni und die Klassenbreite von 1 g% für erstere zu hoch liegen könnte. Für die Erythrocytenwerte besteht eine solche Doppelgipfligkeit auch bei den Ulcus-ventriculi-Patienten nicht.

Für den Hämatokrit überwiegt die Zahl der hoch normalen Werte sowohl bei Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi bei weitem die der subnormalen. Auch bei der Prüfung auf Signifikanz läßt sich eine deutlichere Differenz gegenüber dem Normalwert als bei Hämoglobin und Erythrocyten feststellen. Die Differenz für Hämatokrit ist sehr stark sicher signifikant, während diejenigen für Hämoglobin und Erythrocyten gerade sicher signifikant sind.

Stellt man die Prozentzahlen der über den Normalwerten gelegenen Hämoglobin-, Erythrocyten- und Hämatokritwerte den unter dem Durchschnitt gelegenen gegenüber, so ergibt sich Tab. 8. Ulcus-ventriculi- und Ulcus-duodeni-Fälle sind zusammengefaßt.

Auch hierbei zeigt sich, daß die hoch normalen Werte überwiegen, und zwar für Hämoglobin und Erythrocyten etwa übereinstimmend. Besonders hoch liegen die Prozentzahlen der überdurchschnittlichen Werte bei den jüngeren Altersklassen, in der Altersstufe III fallen sie etwas ab, um in den beiden höheren Altersklassen wieder anzusteigen.

Bei den Hämatokritwerten liegen die Maxima in den Altersklassen IV und V.

Hb (U.v. und d.)	Über 16,08(g%) in %	Unter 16,08(g%) in %	n
Klasse I	75	25	24
Klasse II	83,33	16,67	12
Klasse III	41,18	58,82	17
Klasse IV	61,11	38,89	18
Klasse V	60	40	15
Gesamt:	63,95	36,05	86

Ery. (U.v. und d.)	über 5,11 Mill/ in % . cmm	unter 5,11 Mill/ in % . cmm	n
Klasse I	75	25	24
II	83,33	16,67	12
III	53	47	17
IV	61,11	38,89	18
V	60	40	15
Gesamt:	66,28	33,72	86

Hämatokrit (U.v. und d.)	ab 48 % in %	unter 48 % in %	n
Klasse I	50	50	14
II	50	50	8
III	35,71	64,29	14
IV	69,23	30,77	13
V	63,63	36,37	11
Gesamt:	53,33	46,67	60

Tab. 8 : Prozentuale Verteilung der über- und unter-
durchschnittlichen Werte in den einzelnen

Altersgruppen für beide Ulcusformen sowie
insgesamt für Hämoglobin, Erythrocyten und Hämatokrit.

5.) Blutsenkungsreaktion und Erythrocytenzahlen

Als noch normale Werte für den Ablesungswert der ersten Stunde können nach SANDKÜHLER (51) fünf mm für Männer und zehn mm für Frauen gelten.

Um eine willkürliche Auswahl auszuschalten, sind in Tab. 9a sämtliche Fälle von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni mit Ausnahme der Magenresezierten und der Patienten mit Ulcus-bildungen zusammengefaßt. Tab. 9a und 9b (S.40) zeigen die prozentualen Anteile verlangsamter Blutsenkungsreaktionen bei Ulcus-Patienten.

Der Senkungsdurchschnitt liegt für sämtliche Ulcus-Patienten bei Männern ($n = 111$) mit $7/15$ durchaus im Bereich der normalen Schwankungsbreite, die mit $5 - 8$ mm/1 Std. angegeben wird, bei den Frauen ($n = 25$) mit $15/32$ etwas hoch (Normalbereich $7 - 12$ mm/ 1 Std.), wobei die geringere Anzahl mit zu beachten ist.

Setzt man voraus, daß bei Patienten mit einer Senkung über $15/25$ in der ersten bzw. zweiten Stunde (Männer) das Ulcus durch eine Begleiterscheinung kompliziert ist, und läßt man diese Fälle unberücksichtigt, so beträgt die durchschnittliche BKS für Männer $4,7/11,1$ ($n = 86$), für Frauen $7/16,6$ ($n = 12$), d.h. die mittlere BKS liegt im unteren Normbereich.

In fast der Hälfte dieser Fälle ($n = 86$, Männer) liegt der Ablesungswert der ersten Stunde zwischen $1 - 3$ mm, was als eine verlangsamte Senkung angesehen werden kann. 1 und 2 mm als Senkungswert der ersten Stunde fanden wir in $30,2$ %, d.h. in einem Drittel der Fälle ist die Senkung deutlich herabgesetzt.

Betrachtet man sämtliche männlichen Ulcus-Patienten ($n = 111$) einschließlich derjenigen mit einer BKS über $10/25$, so haben $37,8$ % eine Senkung von $1 - 3$ mm/ 1 Std. und $25,2$ % eine solche von $1 - 2$ mm/1 Std. und von den Frauen insgesamt ($n = 25$) 8 % eine Senkung von $1 - 4$ mm/1 Std., 12 % eine BKS von $1 - 5$ mm/1 Std.

SkG (mm/l.Std.)	ø	n	davon 1-3 mm/l.Std. in %	1-2 mm/l.Std. in %	über 3 mm/l.Std. in %	über 2 mm/l.Std. in %
Klasse I o	3,5/9,3	24	66,67	41,67	33,33	58,33
" II "	5,4/14	14	50,0	23,1	50,0	76,9
" III "	5,73/12,5	18	33,3	31,58	66,7	68,42
" IV "	7,8/17,1	32	31,25	18,75	68,75	81,25
" V "	9,96/22,4	23	13,04	8,7	86,96	91,3
Klassen I - V o	7 / 15	111	37,84	24,32	62,16	75,68
Klassen I - V o	15/32	25	davon 1-4 mm/l.Std. 8 %	1-5 mm/l.Std. 12 %	über 4 mm/l.Std. 92 %	- 5 mm/ l.Std. - 88 %

Tab. 9 a : Durchschnittliche BKS und prozentuale Verteilung verlangsamter, normaler, bzw. beschleunigter BKS in den einzelnen Altersklassen (Männer) für sämtliche Ulcuspatienten mit Ausnahme von Magenresektion und Ulcusblutung.

BKS (mm/l.Std.)	ø	n	davon 1-3 mm/l.Std. in %	1-2 mm/l.Std. in %	über 3 mm/l.Std. in %	über 2 mm/l.Std. in %
Klasse I o	3,5/9,3	24	66,67	41,67	33,33	58,33
" II "	3,3/9,1	12	58,33	25,0	41,67	75,0
" III "	4,7/11,1	17	35,3	35,3	64,7	64,7
" IV "	5,6/12,6	18	44,44	28,89	55,56	71,11
" V "	6,5/14,4	15	20,0	13,33	80,0	86,67
Klassen I - V o	4,7/11,01	86	46,5	30,23	53,5	69,77

Tab. 9 b : Gleiche Werte wie in Tab. 9 a für die 86 männlichen Ulcuspatienten, bei denen die Signifikanz geprüft wurde.

Die Prozentzahlen für eine verlangsamte BKS liegen am höchsten in den jüngeren Altersgruppen, um mit dem Alter fortlaufend abzunehmen.

Daraus folgt, daß bei unkomplizierten Ulcus ventriculi und duodeni die BKS verlangsamt ist, zumindest für männliche Patienten, während für Frauen wegen der geringen Anzahl für uns eine Aussage nicht möglich ist.

6.) Magensäure und Blutbefunde

Von 32 der 86 Patienten (Männer), die zur Prüfung der Signifikanz ihrer Blutbildveränderungen herangezogen wurden, waren die z.Zt. ihrer stationären Aufnahme festgestellten Magensäurewerte bekannt. 21 Patienten hatten eine Hyper-, 9 eine Norm- und 2 eine Subacidität. Setzt man das Verhalten der Magensäure in Beziehung zu den jeweiligen Hämoglobin- und Erythrocytenwerten (Tab. 10, unten), so ergibt sich, daß die höchsten Hämoglobin- und Erythrocytenwerte bei Patienten mit Superacidität und die niedrigsten bei Subacidität gefunden werden. Für die Erythrocyten liegt das Minimum allerdings bei Normacidität.

Magensäure U.v. und d.	n	Hb g%	Ery.Mill./cmm
Hyperacidität	21	17,08	5,54
Normacidität	9	16,63	5,26
Subacidität	2	16,02	5,45
Gesamt:	32	16,89	5,46

Tab. 10 : Magensäure und rotes Blutbild
bei Ulcus ventriculi und Ulcus
duodeni (Männer, Gruppen I-V, n = 32).

Das arithmetische Mittel der Einzelwerte aus den drei Gruppen Super-, Norm- und Subacidität für Hämoglobin und Erythrocyten stimmt gut überein mit den aus den 86 Fällen berechneten Durchschnitts, so daß die 32 Fälle als Teilkollektiv der gleichen Gesamtheit aufgefaßt werden können.

Da von den 32 Ulcusfällen nur 2 eine Subacidität hatten, wurden sie mit den normalen Patienten zusammengefaßt und der Hyperacidität gegenübergestellt. Zwar liegen Hämoglobin- und Erythrocytenwerte bei Superacidität deutlich höher, jedoch läßt sich mit Hilfe des t - Testes keine Signifikanz der Differenz der Mittelwerte feststellen, da t sowohl für Hämoglobin als auch für die Erythrocytenzahl unter 2 liegt; siehe folgende Tab. 11 :

Magensäure u.v. und d.	n	Hb g%	Ery.Mill/cmm	tHb	tEry.
Hyperacidität	21	17,08	5,54	1,67	0,605
Hypo- u. Norm- acidität	11	16,52	5,29	0,612	0,67
Differenz:		0,56	0,25		

Tab. 11 : Beziehung zwischen Hyper- und Norm- bzw. Subacidität und Hämoglobin- und Erythrocytenwerten; Prüfung der Differenz auf Signifikanz mit Hilfe des t - Testes.

7.) Auswertung der Anamnese

a.) Anamnesendauer und Blutbefunde

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von ihrer Anamnesendauer in 11 (5) Gruppen unterteilt, nämlich 1, 2, ... Jahre bzw. 0 - 2, 2 - 4 usw. Jahre Anamnesendauer, und es wurde der Durchschnitt der dazugehörenden Hämoglobin- und Erythrocytenwerte gebildet. Die Ergebnisse sind in der anschließenden Abb. 6 dargestellt.

Als Anamnesendauer wurde der Zeitraum vom Beginn der ersten subjektiven Beschwerden bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gerechnet.

Maximale Hämoglobin- und Erythrocytenwerte findet man bei relativ kurzer Anamnesendauer (hier handelt es sich meist um jüngere Patienten) sowie bei einer Anamnesendauer von 6 - 9 Jahren, während bei noch längerer Krankheitsdauer die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte wieder abfallen, für den Hämatokrit jedoch weiter ansteigen. Hämoglobin und Erythrocyten liegen am niedrigsten bei mittlerer Anamnesendauer (2 - 5 Jahre). Auffallend ist der deutliche Anstieg bei Beginn der Erkrankung.

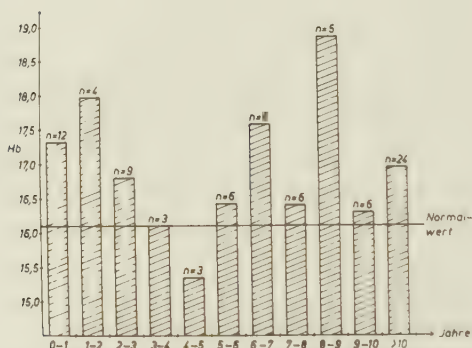


Abb 6a Abhängigkeit der Hb-Werte (g%) von der Anamnesendauer (in Jahren) bei männlichen Patienten (n=84) mit Ulcus ventriculi oder duodeni

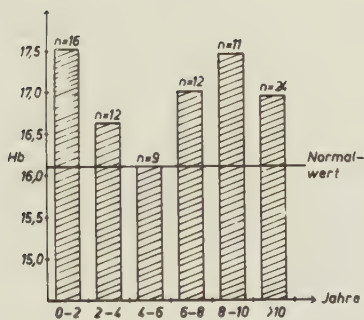


Abb. 6 b. Abhängigkeit der Hb-Werte (g%) von der Anamnesedauer (in Jahren) bei männlichen Patienten (n=84) mit Ulcus ventriculi oder duodeni, zusammengezogen für jeweils 2 Jahre.

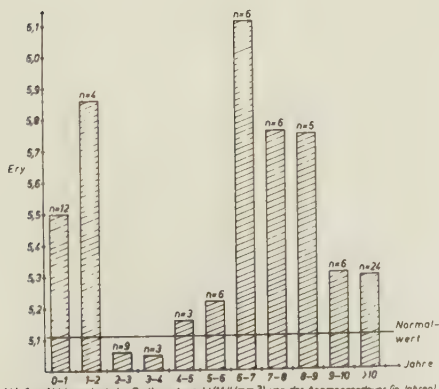


Abb 6 c Abhängigkeit der Erythrocytenzahl (Mill./mm³) von der Anamnesedauer (in Jahren) bei männlichen Patienten (n=84) mit Ulcus ventriculi oder duodeni

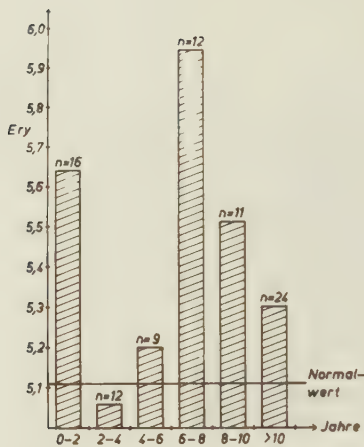


Abb. 6 d: Abhängigkeit der Erythrocytenzahl (Mill./mm³) von der Anamnesedauer (in Jahren) bei männlichen Patienten (n=84) mit Ulcus ventriculi oder duodeni. Zusammengezogen für jeweils 2 Jahre.

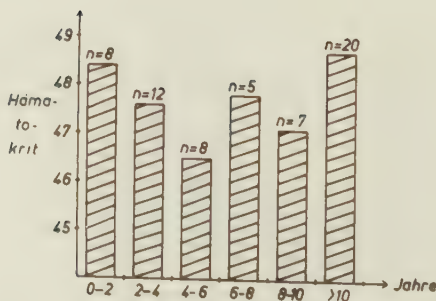


Abb. 6e: Abhängigkeit des Hämatokrits (% Erythrocyten-Gesamtvolumen) der Anamnesedauer in Jahren bei männlichen Patienten (n=60) mit Ulcus ventriculi oder duodeni.

b.) Familienanamnesen

In der Familienanamnese wurden in 20,93 % (18 von 86 Fällen) Magenerkrankungen angegeben, in 67,44 % (58 Fälle) war eine familiäre Belastung hinsichtlich von Magenerkrankungen negativ; in 11,63 % (10 Fälle) war eine Familienanamnese nicht zu eruieren.

In der Literatur (18) wird die familiäre Häufigkeit des Ulcus mit 15 - 40 % angegeben, und hiermit stimmen unsere eigenen Beobachtungen gut überein. Eine vererbte Disposition zum Ulcusleiden scheint also wahrscheinlich.

c.) Psychische Beeinflussung, Stress und Ulcusleiden

In 67,44 % (58 von 86 Patienten, Männer) gaben die Patienten an, daß bei ihnen das erste Ulcus nach einer besonderen psychischen Belastung und körperlichen Anstrengung (besonders die der Kriegsjahre) aufgetreten sei, bzw. Recidive und Verschlechterungen der Krankheit auf solche zurückzuführen seien. Sehr häufig konnten als Zeichen vegetativer Labilität ein deutlich gesteigerter Dermographismus sowie Veränderungen im EKG nachgewiesen werden.

In 16,28 % (14 Fälle) wurden keine besonderen Stress-Faktoren und ein psychisch unauffälliges Verhalten angegeben, in weiteren 16,28 % waren keine Angaben gemacht worden.

d.) Durchblutungsstörungen und Ulcus

Durchblutungsstörungen der Beine wurden von 3 Patienten angegeben. Alle 3 Patienten waren älter als 60 Jahre, zwei hatten ein Ulcus ventriculi, ein Patient ein Ulcus duodeni. Bei der Häufigkeit der Claudicatio intermittens bei älteren Menschen und der Häufigkeit des Ulcus läßt sich, da von den 86 Patienten nur 3 ein Ulcus und Durchblutungsstörungen hatten, nicht auf einen ätiologischen gemeinsamen Faktor schließen, bzw. sich dieser auch nicht widerlegen.

e.) Hirntraumen

Von den 86 Patienten hatten drei eine Commotio erlitten, ein Patient hatte einen Hirntumor. Bei keinem dieser vier Patienten bestanden hohe Blutwerte, der Durchschnitt liegt mit $Hb = 15,84 \text{ g\%}$, $Ery. = 5,37 \text{ Mill./cmm}$ und $Hämatokrit = 47,3 \%$ durchaus im Normbereich. Bei dem Patienten mit Hirntumor war das Ulcus ventriculi im Anschluß an die erste Tumoroperation aufgetreten, ebenso bei zwei Fällen von Commotio, während im dritten Fall das Hirntrauma zum Ulcusleiden hinzukam.

Ein weiterer Patient hatte neben einer Chorea eine deutliche Polycythämie ($Hb = 18,52 \text{ g\%}$, $Ery. = 6,19 \text{ Mill./cmm}$).

f.) Migräne

Drei Patienten gaben an, im Zusammenhang mit den Magenbeschwerden gleichzeitig an Migräne zu leiden (bei einem dieser Patienten bestand außerdem ein M.Meniére und eine Hypotonie). Bei diesen drei Patienten lagen die Blutwerte auffallend hoch (Hb im Durchschnitt = $20,17 \text{ g\%}$, $Ery. = 5,51 \text{ Mill./cmm}$). Die Migräne könnte Folge der durch die Polyglobulie veränderten Strömungsverhältnisse der cerebralen Gefäße sein.

g.) Ein durch Gifteinwirkung hervorgerufenes gastroduodenales Ulcus war in drei Fällen vorhanden (Bleivergiftung, Osmol, Methylalkoholvergiftung). Der durchschnittliche Hb - Wert lag bei $17,94 \text{ g\%}$, der der $Ery.$ bei $5,23 \text{ Mill./cmm}$. Der Hb_E - Wert lag somit über 34 pg , es bestand also eine angedeutete Makrocytose.

h.) Nierenerkrankungen

wurden anamnestisch in vier Fällen angegeben (Nephritis, die dem Beginn des Ulcusleidens um 5 Jahre vorausging, sowie in drei Fällen eine Nephrolithiasis, wobei eine dem ersten Ulcus

um 1 Jahr vorausging, während in den beiden anderen Fällen das Ulcusleiden schon vorher bestand). Der durchschnittliche Hb - Wert ist mit 18,00 g% deutlich erhöht, die durchschnittliche Erythrocytenzahl mit 5,05 Mill./cmm jedoch verringert, d.h. es besteht Makrocytose.

Eine Polyglobulie bei renalen Erkrankungen ist vom Hypernephrom und der Zystenniere bekannt, soll aber auch bei benignen Tumoren der Niere vorkommen. Eine Beziehung der Polyglobulie zum Steinleiden und zur Nierenentzündung ist nicht näher bekannt. Der hohe Hb - Wert der vier von uns untersuchten Patienten mit Nierenerkrankung und Ulcus ist zwar auffallend, jedoch die Zahl der vorhanden gewesenen Patienten zu klein, um eine sichere Aussage machen zu können.

i.) Lebererkrankungen

Sechs der 86 Patienten (7 %) gaben in der Anamnese eine Gelbsucht an. Die meisten dieser Patienten gehörten den Altersgruppen IV und V an. Die durchschnittlichen Hämoglobin- und Erythrocytenwerte lagen mit 16,56 g%, bzw. 5,42 Mill./cmm durchaus im Normbereich, so daß Lebererkrankungen zumindest für das Entstehen einer Polyglobulie keine Bedeutung haben.

8.) Magenulcus bei Polycythämie vera

Von 14 Patienten, die wegen einer Polycythämie vera auf der Isotopenstation der Universitätsklinik (FU Berlin) lagen und mit p^{32} behandelt worden waren und deren Anamnese genau bekannt war, hatten drei ein Ulcus ventriculi (Frauen). Das Ulcus war der Diagnose der Polycythämie vera zwischen 5 - 7 Jahren vorausgegangen. Die Ulcusfrequenz betrug somit 21 %. SCHOEN und DÖRING (55) berichten über eine Ulcus-Häufigkeit bei Polycythämie vera von 19 % ; LAWRENCE (38) gibt eine Frequenz von 13 % an, er rechnet dyspeptische Beschwerden

(welche nach seinen Angaben in 26 % der Fälle von Polycythämia vera auftreten) zur charakteristischen klinischen Symptomatik der Krankheit; nach seinen Feststellungen kommen gastro-duodenale Ulcera sogar bei der kompensatorischen Polyglobulie der dauernd in großen Höhen lebenden Einwohner gehäuft vor, obwohl hier keine Polycythämia vera Vaquez-Osler vorliegt (normale Leuko- und Thrombocytenzahl).

D.) Diskussion

Während sich bei Patienten mit Ulcus-Leiden eine signifikante Erhöhung des Hämoglobins, der Erythrocytenzahl und des Hämatokrits nachweisen läßt, zeigten die Tiere mit frischen Ulcerationen des Magens keine solchen Veränderungen des roten Blutbildes; die Befunde, die sich bei unseren tierexperimentellen Untersuchungen ergaben, waren vielmehr völlig uncharakteristisch. Die Ulcusfrequenz bei unseren Versuchen lag weitaus niedriger als sie von BONFILS, DUBRASQUET und LAMBLING (5) angegeben wird. Auch vorausgesetzt, daß bei einem Teil unserer Versuchstiere ein Ulcus auf Grund der zu langen Versuchsdauer nur nicht mehr nachweisbar war, läßt sich aus den Veränderungen des roten Blutbildes dennoch in keiner Weise auf das Entstehen einer Polyglobulie schließen. Auch der in jedem Fall vorhandene psychische Reiz der Zwangsfixation hat eine solche nicht hervorrufen können.

Bei unseren klinischen Untersuchungen war es uns mehr auf die Ulcusdispositionen und Konstitutionen angekommen als auf einen floriden Ulcusprozeß; demgegenüber wurden bei den experimentellen Untersuchungen die Versuchstiere nur v o r ü b e r - g e h e n d Bedingungen unterworfen, die das Entstehen eines Ulcus des Magens provozieren sollten. Es handelte sich somit bei den Tierversuchen um ein einmaliges kurzfristiges Ereignis; 9 Tage nach Versuchsbeginn waren bereits 50 % der Ulcera abgeheilt, nach 5 Tagen schon traten keine neuen Geschwüre mehr hinzu (5). Die Tiere hatten zwar ein Ulcus erworben, jedoch keine Ulcusdisposition. Der chronische, immer wieder zu Rezidiven neigende Verlauf ist für das Ulcus-Leiden des Menschen geradezu charakteristisch ("eingefahrener Prozeß "), während es sich bei den experimentellen Bedingungen um einen einzelnen akuten "Stress" handelt ohne eine entsprechende Anlaufzeit. So wird es verständlich, daß der Kettenreaktion des menschlichen Ulcus-Leidens weit mehr komplexe Ursachen zugrunde liegen und diese wesentlich mehr Konsequenzen auch für den Gesamtorganismus haben als die experimentellen Bedingungen.

Die klinischen Ergebnisse zeigen hinsichtlich der Altersverteilung eine Übereinstimmung mit anderen Untersuchungsbefunden (61, 13). Daher kann angenommen werden, daß es sich bei unserem Krankengut um ein mit einem potentiellen Gesamtkollektiv übereinstimmendes Teilkollektiv handelt, d.h. unsere Patientengruppe kann an Stelle eines gedachten unendlich großen Krankengutes gesetzt werden. Es hat ein mit diesem paralleles Charakteristikum. Das trifft ebenso zu für die Häufigkeit der familiären Belastung bei Ulcus-Patienten (18).

Für unser Patientengut ergab sich eine sicher signifikante Erhöhung des Hämoglobins, der Erythrocytenzahl und des Hämatokrits - nicht jedoch des Hb_E - Wertes. Zwischen den Durchschnittswerten beider Ulcusformen bestand kein signifikanter Unterschied. Ebenso erwiesen sich die Differenzen der Durchschnittswerte der einzelnen Altersklassen beider Ulcusformen im Gegensatz zum Verhalten der verschiedenen Altersklassen der Normalwerte als nicht signifikant.

Eine Signifikanzprüfung zwischen den Differenzen der Mittelwerte der entsprechenden Altersklassen der Normalwertbestimmungen gegenüber unserer Untersuchungsreihe war daher nicht notwendig, insofern auch nicht für alle Altersklassen möglich, als diese nicht vollständig übereinstimmten; bei unserem Untersuchungsgut handelte es sich um Patienten, deren Alterszugehörigkeit nicht ausgewählt werden konnte, wie dies bei der Gewinnung normaler Durchschnittswerte möglich war und auch durchgeführt wurde (GÖTZE, 24).

Die Differenzen der Blutbefunde bei Ulcuspatienten gegenüber normalen Durchschnittswerten waren zwar sowohl für Hämoglobin, Erythrocytenzahl und Hämatokrit jeweils sicher signifikant, die absoluten Werte lagen jedoch nicht hoch. Von einer eigentlichen "gastrogenen Polyglobulie" kann also kaum gesprochen werden. - Hämoglobin und Erythrocytenzahl waren in entsprechender Größenordnung vermehrt, so daß für den einzelnen Erythrocyten Normochromie bestand.

Die Verteilungsdiagramme (Abb. 3, 4 und 5) zeigten eine Häufung hoch normaler Werte, besonders deutlich für die

Hämatokritbefunde. Die überwiegen deutlich gegenüber der Anzahl der unterdurchschnittlichen Werte. Das Vorkommen geringer, noch hoch normaler Erythrocytosen ist nach SCHOEN und DÖRING (54) geradezu charakteristisch für die polyglobulämischen Veränderungen des roten Blutbildes bei Ulcus-Patienten. Diese Tatsache schließt auch das Vorliegen einer Polycythämia vera beim Ulcus-Leiden aus.

Da unsere Befunde wesentlich im beschwerdefreien Intervall erhoben wurden, andererseits die Ergebnisse bei einem experimentell erzeugten Ulcus praktisch Null-Befunde waren, können wir annehmen, daß das Ulcus-Geschehen als solches nicht als Ursache für die symptomatische Polyglobulie infragekommt. Wahrscheinlicher ist vielmehr, daß die Polyglobulie ein vom eigentlichen Ulcus unabhängiges Begleitsymptom darstellt, bedingt durch eine primäre Regulationsstörung der Nebennierenrinde bzw. Hypophyse auf konstitutioneller Grundlage.

Auffallend hohe Hämoglobin-, Erythrocyten- und Hämatokritwerte fanden wir bei relativ kurzer Erkrankungsdauer (0 - 2 Jahre). Es handelte sich hierbei vorwiegend um jüngere Altersklassen, die auch in den Verteilungsdiagrammen eine besonders deutliche Häufung überdurchschnittlicher Befunde des roten Blutbildes aufwiesen; in dieser Gruppe überwiegen Patienten mit Ulcus duodeni. - Dies läßt vermuten, daß der auslösende Faktor beim Ulcus wie bei der symptomatischen Polyglobulie etwa gleichzeitig wirksam wird. Es erklärt jedoch nicht, warum wir ein zweites, wenn auch schwächer ausgeprägtes, Maximum überdurchschnittlich hoher Werte bei 6 - 9jähriger Krankheitsdauer fanden.

Besonders deutliche Erythrocytosen zeigten Ulcus-Patienten mit Hyperacidität. Die Differenz war jedoch gegenüber den Durchschnittswerten sämtlicher Ulcus-Kranken nicht signifikant erhöht. - Dieser Befund stimmt überein mit Angaben von SIEBERT (59), wonach Polyglobulien vorwiegend bei Magenerkrankungen vorkommen, die eine Hyperacidität aufweisen. Dies läßt vermuten, daß die Nebennierenrinde in der Ätiologie des Ulcus wie der Polyglobulie eine bedeutsame Rolle spielt.

Glucocorticoide fördern einerseits Hyperacidität und Hypersekretion, und führen andererseits zur Erhöhung von Hämoglobin, Erythrocytenzahl und Hämatokrit.

Eine Aussage darüber, inwieweit Nierenstörungen, Einwirkung exogener oder endogener Gifte, Arteriosklerose oder Lebererkrankungen zur ätiologischen Klärung der Erythrocytosen beim Ulcus-Leiden herangezogen werden könnten, war zwar auf Grund unserer Befunde nicht möglich, erscheint jedoch unwahrscheinlich.

Im Zusammenhang mit der Diskussion einer möglichen Pathogenese der Polyglobulie bei Ulcus-Krankheit scheint es von Interesse, sich die Regelung der Erythropoese sowie die ätiologischen Faktoren des Ulcus-Geschehens kurz zu vergegenwärtigen:

Die Regelung der Erythropoese erfolgt durch eine humorale und eine zentralnervöse Steuerung; die humorale Regelung wird in eine spezifische und in eine unspezifische unterteilt.

Die spezifische humorale Erythropoeseregelung wird über ein Hormonsystem vermittelt, das ausschließlich auf das Knochenmark wirkt, das sog. E r y t h r o p o e t i n . Der Nachweis des Erythropoetins gelang 1950 im Parabioseversuch (REISSMANN und RUHENSTROTH-BAUER, 47, 50). Es wird wahrscheinlich in den iuxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet (7, 48, 50); da jedoch auch nach Nephrektomie noch eine erythropoetische Aktivität nachweisbar ist, kann die Niere nicht der einzige Bildungsort des Hormons sein (7).

Die Erythrocytenzahl in der Peripherie wird ziemlich konstant gehalten, d.h. die Erythropoese reagiert schon auf geringfügige Störungen. Als "Fühler" der Erythropoese kommen verschiedene Arten von Verminderung des Sauerstoffangebotes im Blut und Gewebe infrage; die Sauerstoffversorgung des Organismus ist stark gesichert. Der Fühler spricht hingegen bereits auf geringe Störungen an, z.B. führen kleine Blutverluste oder verzettelter Blutentzug zu einer Erythropoese-Steigerung (50).

Allerdings dauert es mehrere Tage, bis sich diese Regelung in der Peripherie auswirkt, während das Erythropoetin selbst bereits einen Tag nach dem Aderlaß nachweisbar wird. Angriffspunkt der Regelung ist das Knochenmark.

Stoffe mit erythropoetischer Aktivität lassen sich im Harn und im Plasma hypoxischer oder anämischer Tiere nachweisen, ebenso bei Menschen mit Anämie (7, 48, 50). Das im Harn nachweisbare Erythropeetin entspricht dem Plasmaerythropoetin. In geringer Menge kommt es auch im Plasma gesunder Menschen vor. Ferner ist es vermehrt bei Höhenpolyglobulie, bei der sekundären Polyglobulie infolge pulmonaler Störung sowie im Nabelvenenblut Neugeborener (31, 39, 40). Das Erythropoetin ist auch erhöht bei Nierentumoren.

Als Maß der hämopoetischen Aktivität gilt der Retikulozytengehalt im Blut sowie die Intensität des Einbaus von Fe^{59} in die roten Blutkörperchen (50).

b.) Unspezifische Erythropoeseregulation

Vegetatives Nervensystem und Blutbildung

Die nervale Steuerung der Blutzusammensetzung erfolgt weitgehend von den Zwischenhirnkernen (Hypothalamus) aus; Durchschneidung des Rückenmarks hebt nach Angaben von HOFF (32) diese Regulationsfähigkeit auf, während RUHENSTROTH - BAUER (50) betont, daß die Erythropoese-steuerung auch unabhängig von zentralnervösen Zentren erfolgen kann, da Tiere nach hohem Rückenmarkquerschnitt normal auf Aderlaß reagieren.

Für das Vorhandensein zentralnervöser Regulationsmechanismen sprechen auch klinische Beobachtungen von Blutbildveränderungen bei zentralnervösen Reizzuständen und Herderkrankungen. Im Tierversuch sieht man Retikulozytenanstieg im peripheren Blut nach Suboccipitalstich, nach Einstich in den Hypothalamus,

nach Luftfüllung der Ventrikel (23), nach Diathermie des Schädels, ja gelegentlich nach Lumbalpunktion (32). Zentrogene Polyglobulien findet man des öfteren bei Erkrankungen des Zwischenhirns, nach subduraler Blutung, nach Encephalitis, bei Tumoren des 3. Ventrikels, bei Arachnoiditis im Chiasmabereich, bei Herdläsionen, Funktionsstörungen, auch bei bestimmten Hypophysentumoren im Zusammenhang mit striären Symptomen (11, 38, 53, 54, 59).

Das die Erythropoese regulierende Zentrum wird in den Tubercinerium lokalisiert (48); von diesem laufen die Fasern über das Rückenmark zum Teil direkt zum Knochenmark, zum Teil zu verschiedenen Bauchorganen. Vielleicht endet ein Teil der Fasern im Magen und Darm. Nach RUHENSTROTH - BAUER (50) ist jedoch der Magen nicht unmittelbar an der Erythropoese-regelung beteiligt.

Im Zwischenhirn sind O_2 - mangleempfindliche Zellen nachgewiesen (50). Sie bewirken aber bei neuraler Reizung nur eine Ausschüttung von Reticulocyten und Erythrocyten aus dem Knochenmark und den Blutdepots, für die eigentliche Steigerung der Erythropoese haben sie nur eine untergeordnete Bedeutung, nämlich sog. "zentraler Weg der Sauerstoff-Mangelauswirkung" nach RUHENSTROTH - BAUER (51). Daneben gibt es einen "peripheren Weg" der O_2 - Mangelauswirkung, dessen Rezeptororgan jedoch unbekannt ist. Bei Reizung dieses peripheren Mechanismus erfolgt eine Stimulierung der Erythropoetinbildung. Die Retikulocytenvermehrung tritt hierbei erst nach einigen Tagen auf; nach RUHENSTROTH - BAUER ist der periphere Weg für die physiologische Steuerung der Erythropoese verantwortlich.

Endokrines System und Blutbildung

(unspezifische humorale Steuerung der Erythropoese).

Das endokrine System (Hypophyse, Nebennierenrinde, Schilddrüse, Keimdrüsen) beeinflusst die Erythropoese (29), jedoch greift es nicht direkt in die Regelung der Blutbildung ein, sondern stellt nur die "Führungsgröße". Die endokrine

Kontrolle soll rein sekundär sein und einer Anpassung der Erythropoese an verschiedene Zustände dienen, z.B. an den Stress.

Nebennierenrinde:

Glucocorticoide und ACTH, das die Ausschüttung der Nebennierenrinden - Steroide stimuliert, bewirken bei Mensch und Tier eine Zunahme der Retikulozyten, der Erythrocyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits; es soll insbesondere die Erythroblastenausreifung gefördert werden. Gleiche Veränderungen zeigen sich auch klinisch bei der Cortison-Dauerbehandlung. Bei der Vermehrung der Erythrocyten und des Hämatokrits ist bis zu einem gewissen Grade die Plasmamenge mit zu berücksichtigen.

Im Knochenmark ist die Erythropoese gesteigert. Stress sowie ACTH und Cortison führen beim intakten Tier zu einem Abfall des Serumeisenspiegels. Für den normalen Eisenhaushalt ist eine normale Nebennierenrinden-Funktion unerlässlich (29).

Klinisch besteht beim Hypercorticosteroidismus, besonders beim Morbus Cushing, häufig eine Polyglobulie, jedoch keineswegs in allen Fällen. DAMESHEK (10) hält diese Polyglobulie für den Ausdruck einer Stimulierung des Knochenmarks durch Glucocorticosteroide, wofür auch das gelegentliche Vorkommen von Polyglobulien bei Tumoren der Nebennierenrinde spricht. Fallweise dürften beim Morbus Cushing zentrale Faktoren von seiten des Zwischenhirns und der Hypophyse mit beteiligt sein. Besonders bei Hypophysentumoren kann eine mechanische Beeinträchtigung des Zwischenhirns Anlaß zu einer sog. zentrogenen Polyglobulie ohne jegliche Beteiligung der Nebennierenrinde sein.

Hypophyse:

ACTH stimuliert, wie bereits erwähnt, die Erythropoese; die Aktivierung der Blutbildung nach ACTH ist jedoch nicht identisch mit den Blutbildveränderungen nach Hypothalamusreizung (28);

eine stärkere Erhöhung von Erythropoetin nach ACTH wird nicht beobachtet. Die ACTH - Wirkung auf das Blutbild erfolgt wahrscheinlich über eine Stimulierung der NNR (48).

Eine Reihe von Beobachtungen spricht für die Existenz eines eigenen erythropoetischen Hormons des Hypophysenvorderlappens. So konnte FLAKS (19) durch orale Gaben von Rinderhypophysen und Hypophysenextrakten bei normalen, hypophysektomierten oder thyreoidektomierten Tieren Polyglobulien erzeugen. Da auch adrenektomierte Tiere solche Polyglobulien zeigen, ist eine ACTH-Wirkung als Ursache auszuschließen. SIMPSON u.a. (60) konnten einen erythropoetischen Extrakt gewinnen, der nur eine geringe ACTH-Wirkung zeigte, kein STH, TSH oder Gonadotropine enthielt und bei normalen, hypophysektomierten oder adrenektomierten Ratten zur Polyglobulie führte. Dieser hypophysäre erythropoetische Faktor ist nicht mit dem Erythropoetin identisch, da Tiere auch nach Hypophysektomie auf Blutverlust mit einer Erythropoesesteigerung und Anstieg des Erythropoetins reagieren. Die Bedeutung des hypophysären blutbildungssteigernden Faktors ist noch ungeklärt.

RUHENSTROTH - BAUER (50) nimmt an, daß er nicht unmittelbar dem Regelkreis der Erythropoese angehört. Für eine unspezifische Stimulierung der Erythropoese durch die Hypophyse tritt auch REMMELE (48) ein.

Anabolika:

Die Wirkung der Anabolika auf den Blutzellbestand ist regulatorisch und stark abhängig von der Dosierung (20). Anabolika führen zu einer Stimulierung der Erythropoese (21). Günstig beeinflußt durch Anabolika werden besonders Anämien, vor allem die aplastische Anämie im Kindesalter, sowie die symptomatischen, insbesondere die normochromen therapieresistenten Anämien des erwachsenen Alters, z.B. Anämie nach Magenresektion, bei hypophysärer Unterfunktion, splenomegalen Markhemmung u.a.

2.) Pathogenese und Ätiologie des Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni.

Die drei klassischen Theorien der Ulcus-Entstehung (13), die:

- o Entzündungstheorie (CRUVEILHIER, später KONJETZNY), wonach das Ulcus auf dem Boden einer Antrum- oder Duodenalgastritis entsteht,
- o Gefäßtheorie (nach VIRCHOW Gefäßveränderungen und Wandnekrose als Ulcus-Ursache, nach HAUSER hämorrhagische Infarkte des Magens mit Ulcus-Folge, nach v.BERGMANN eine neurospasmogene Ulcus-Entstehung) und die
- o Säure- und Ätztheorie (nach GÜNSBURG erfolgt primär eine Verätzung des Magens durch hyperaktiven Magensaft)

sind in neuerer Zeit von einer großen Zahl weiterer Theorien erweitert, bzw. ergänzt oder abgewandelt worden, was jedoch nicht darüber hinwegtäuschen kann, daß der eigentliche pathogenetische Mechanismus der Ulcus-Entstehung bis heute noch ungeklärt ist. Viele Fragen bleiben bei jeder Theorie offen. Wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren gleichzeitig eine Rolle, wobei einmal mehr der eine, in einem anderen Fall mehr ein zweiter im Vordergrund steht.

Grundsätzlich kann man sagen, daß Ulcera durch Störung des Gleichgewichts zwischen defensiven und aggressiven Faktoren der Mucosa entstehen; als defensive Faktoren können gelten: Die Schleimdicke, die Schnelligkeit der Zellregeneration, die Neutralisierung des aktiven Magensaftes, die antrale und duodenale Steuerung und der Duodenalinhalt (27) - als aggressive Faktoren die Salzsäure - Pepsin - Sekretion in verschiedenen Phasen, die Zahl der Belegzellen und die mechanische Schleimhaut-Schädigung.

Bei neueren Untersuchungen sind insbesondere die Einflüsse des endokrinen Systems überprüft worden; Magenschleimhaut-Veränderungen atrophischer- oder degenerativer Art lassen sich z.B. bei vielen endokrinen Störungen feststellen wie Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, Myxödem, Morbus Basedow, Morbus Addison (37).

Im Vordergrund der Diskussion stehen Ulcus-Bildung unter dem Einfluß von Nebennierenrinde und Stress, unter besonderer Berücksichtigung von Hypophyse und Zwischenhirn, Ulcus als Folge einer Durchblutungsstörung, die Bedeutung der Magensaftsekretion (besonders unter dem Einfluß von Vagus und Antrum), Entleerungsstörungen des Magens als Ulcus-Ursache, Mucoviscidose und Parathyreoidea in der Ulcusgenese sowie psychische, neurogene und konstitutionelle Faktoren.

Bei den neueren Betrachtungen wird das Ulcus nicht mehr als eine lokale Erkrankung, sondern als eine allgemeine, eben die der Ulcus-Krankheit angesehen.

a.) Nebenniere, Stress und Ulcusgenese

Zahlreiche klinische und experimentelle Ergebnisse sprechen für eine besondere Stellung der Nebennierenrinde in der Geschwürbildung. In enger Beziehung zur Nebennierenrinde stehen die Stress-Situationen (Adrenalin, Kälte, Hunger, Traumen, psychische und physische Belastung und andere), deren Wirkung ja darin besteht, daß sie die Ausschüttung von Nebennierenrinden-Steroiden stimulieren. Stress-Faktoren werden auch von GRAY (25) u.a. (44, 58) betont. Zum typischen Adaptationssyndrom SELYES (56, 57) gehören eine thymolymphatische Atrophie, Vergrößerung der Nebennierenrinde und Geschwüre im Magen-Darm-Trakt. Die Beeinflussung der Geschwürkrankheit durch die Nebennierenrinde und Stressoren ist heute kaum umstritten, wenn auch zum Teil sich widersprechende Ergebnisse vorliegen. Während einige Autoren eine wenigstens

zeitweise Überfunktion der Nebenniere, besonders unter dem Einfluß des Zwischenhirn-Hypophysen-Systems für die Ulcus-Entstehung verantwortlich machen (17), wird von anderen (9, 25) eine normale, bzw. von wieder anderen (45) eine verminderte Nebennierenrinden-Sekretion bzw. ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Nebennierenrinden-Hormone (2) während des akuten Ulcus-Stadiums angegeben.

Wirkung der Nebennierenrinden-Steroide und ACTH auf den Magen:

Die Nebennierenrinden-Hormone bzw. Glucocorticoide steigern in physiologischen Dosen die Säure-Pepsin- und Pepsinogen-Produktion, jedoch nicht konstant (25).

Sie hemmen ferner die Mucinbildung, indem sie den Einbau von Schwefel in Chondroitinsulfat (12) reduzieren; dadurch kommt es zu Veränderungen der Schleimschicht, der ein Schutzeffekt zuzuschreiben ist und die bei Ulcera, wie Hexosaminmessungen zeigen (49), verringert ist.

Die Heilung von Erosionen wird verzögert, gleichzeitig werden Zellstoffwechsel und Magensaftviskosität verändert und die Blutzufuhr zur Mucosa erhöht sowie die Grundsubstanzbildung und Proliferation gehemmt (25). Auch werden durch Glucocorticoide ganz allgemein die Abwehrvorgänge eingeschränkt.

Diese und ähnliche Faktoren erklären gut, warum Ulcera bei Erkrankungen mit erhöhtem Plasmasteroidspiegel gehäuft auftreten, so beim Morbus Cushing; in 50 % sind hier die 11 - Hydroxycorticoide erhöht (41); auch bei jeder Art von Stress kann nach MATTINGLY (41) der Plasmasteroidspiegel zeitweilig ansteigen (von normal 14,7/100 ml auf 31 bis 111/100 ml).

GRAY (25) sieht den Stressfaktor selbst als ulcerogenetischen Umstand an, die Erhöhung der Plasmasteroide wäre dann nur vorübergehend und brauchte im Stadium des manifesten Ulcus nicht mehr nachweisbar zu sein; oder aber es bestände eine

Sensibilisierung des Magens gegen einen konstanten Nebennierenrinden-Hormonspiegel, so daß eine gesteigerte Aktivität der Nebennierenrinde gar nicht notwendig wäre.

Pathologische Veränderungen der Nebenniere sind bei Ulcus-Patienten häufiger als bei normalen Menschen (2).

BOJANOWICZ (2) glaubt, daß im aktiven Stadium des Ulcus pepticum eine Dishormonose der Nebennierenrinde besteht, die mit Verminderung der Mineralcorticoide und Erhöhung der Glucocorticoide einhergeht. Die hormonalen Störungen sind mit Störungen der zentralnervösen und vegetativen Regulation eng verbunden. Die Steigerung der Glucocorticoid-Sekretion ist nach Meinung des Autors ein wichtiger Faktor in der Ulcuse-Genese; wie auch SELYE angibt (56, 57), besteht eine enge Verknüpfung von Stress und Ulcus-Entstehung; nach Behandlung mit ACTH und Cortison treten Ulcera auf; Cortison hemmt die Bildung von Granulations- und Bindegewebe und fördert die Magensekretion; experimentell läßt sich ein Magen-Ulcus bei fastenden Ratten durch Cortison erzeugen.

Eine wichtige Stütze findet die Nebennierenrinden- bzw. Stress-Theorie der Ulcuse-Genese klinisch in der Beobachtung, daß Ulcera sehr häufig als Komplikationen bei Steroid-Dauerbehandlung auftreten. RAUSCH - STROOMANN (46) gibt eine Frequenz von 11 % an. In gleicher Richtung sind auch experimentelle Ergebnisse zu deuten, wonach Ulcera im Tierversuch durch Cortison und Stress erzeugt werden können (35, 42, 43); so findet man in 93 % bei Ratten, die einem multiplen Stress ausgesetzt werden, Magenblutungen (8).

Für eine pathogenetische Einflußnahme der Nebennierenrinde bzw. Hypophyse spricht auch das gehäufte Vorkommen von Ulcera beim Zollinger-Ellison-Syndrom (1, 25), bei dem ein gutartiger Pankreastumor und in 25 % multiple Adenome anderer endokriner Drüsen bestehen.

b.) Psychische und neurogene Faktoren, Dispositionen und Konstitutionen:

Die Bedeutung der Psyche für die Magensaft-Sekretion (cephale Phase) ist seit den Versuchen PAWLOWS bewiesen und durch spätere Untersuchungen immer wieder bestätigt worden. Die Wichtigkeit des emotionellen und des physischen Stress ist schon lange bekannt und der neurale Weg der Einflußnahme höherer cerebraler Zentren auf den Magen jedenfalls in groben Zügen dargelegt. Hiermit in Einklang steht die Tatsache, daß Ulcus-Patienten häufig psychisch verändert sind und Zeichen einer vegetativen Dystonie (stark positiver Dermographismus, EKG-Veränderungen) aufweisen. Nach Angaben von DITTRICH (14) treten in 25 % der psychotherapeutisch behandelten Patienten Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes auf; überhaupt stehen Magen-Darm-Erkrankungen an der Spitze der somatischen Erscheinungen. Die Mehrzahl der Ulcus-Patienten selbst führt die Ersterkrankung, bzw. die Rezidive auf eine besondere psychische oder physische Belastung zurück, so daß diese eher als jahreszeitliche Einflüsse (HAFTER, 26) für die akuten Schübe verantwortlich gemacht werden können. Die Bedeutung des psychischen Stress für den Verlauf der Geschwür-Krankheit ist den meisten Patienten wohl bekannt und wird auch von ihnen spontan geäußert. Transquilizer, Sedativa und Mittel, die die Hirndurchblutung fördern, zeitigen daher bei der Ulcus-Behandlung oft ausgezeichnete Erfolge.

Auch sieht man Ulcera auftreten bei Tumor cerebri, Contusio und Commotio. Im Tierversuch ist es möglich, peptische Geschwüre und ähnliche Symptome durch neurogene Reizung zu erzeugen (33), (JEFFERSON).

KONJETZNY (34) betont demgegenüber, daß es sich bei der Häufigkeit des Ulcus-Leidens nur um eine zufällige Kombination von Ulcus und Hirnerkrankung handelt. Auch die beim Ulcus an den intramuralen Ganglien des Magens auftretenden Veränderungen sollen ausschließlich Folge der Magenschleimhautentzündung sein. Eine besondere ulcerogene Konstitution lehnt er ab. Ferner betont er, daß die psychischen Veränderungen viel mehr

Folge als Ursache der Geschwürserkrankung sind, die seiner Meinung nach ausschließlich auf dem Boden einer Gastritis entsteht.

Von zahlreichen Autoren wird eine Ulcus-Disposition als gesichert angenommen. Schon das Verhältnis 4:1 der Ulcus-Frequenz bei Männern und Frauen beweist den Einfluß des Geschlechts (18).

Die familiäre Häufigkeit wird mit 15-40 % angegeben (18). Dabei wird nur die Prädisposition vererbt, nicht die Krankheit selbst, es müssen also zusätzliche Faktoren (emotionell, traumatisch, medikamentös, allergisch u.a.) wirksam werden, um das Ulcus manifest werden zu lassen. Folglich erkranken nicht alle Menschen, die einem ulcerogenen Stress ausgesetzt sind, an Ulcus, sondern eben nur solche mit familiärer Belastung. Ob sich die Prädisposition morphologisch oder strukturell am Organ selbst, also Magen und Duodenum, oder in typischen Merkmalen der Konstitution äußert, ist unbekannt.

c.) Magensekretion und Ulcusgenese:

Die Ätztheorie der Ulcus-Entstehung ist, allerdings in modifizierter Form, von DRAGSTEDT in neuerer Zeit wieder angenommen worden. DRAGSTEDT (16) unterscheidet zwei Mechanismen der Ulcusgenese; für das Ulcus duodeni macht er eine neurale Dauerstimulation (Vagus, Cerebrum) mit vagusbedingter Hypersekretion verantwortlich, für die Pathogenese des Ulcus ventriculi eine funktionelle Entleerungsverzögerung des Magens mit Hypersekretion.

Die Magensaftsekretion steht andererseits unter dem Einfluß der Hypophyse (15); nach Hypophysektomie fällt die Säureproduktion bei Histaminreiz ab (in 50 %), bei partieller Hypophysektomie kann sie ansteigen.

Die pathogenetischen Faktoren des Ulcus-Leidens und der Polyglobulie zeigen im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen, daß im wesentlichen nur eine Überfunktion der Nebennierenrinde unter Einschaltung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems als Ursache der, wenn auch geringen, so doch signifikanten Erhöhung von Hämoglobin, Erythrocytenzahl und Hämatokrit beim Ulcus des Magen-Darmtraktes anzusehen ist. So können Zwischenhirn-Erkrankungen, zwar in sehr seltenen Fällen, eine zentrogene Polyglobulie und ein zentralbedingtes Ulcus ventriculi oder duodeni auslösen. Die Hypophyse beeinflußt die Magensaftsekretion unabhängig von der Nebenniere (15), wird ihrerseits vom Hypothalamus gesteuert. Bei hypophysektomierten Tieren findet man eine Atrophie der Magenschleimhaut, die mit veränderter Salzsäure- und Pepsin-Produktion einhergeht (48). ACTH stimuliert die Erythropoese, allerdings auf dem Umweg über die Nebennierenrinde.

Es ist zu vermuten, daß eine dauernde geringe Überfunktion des Hypophysenvorderlappens, eventuell unter dem Einfluß des Hypothalamus, der seinerseits durch Stressoren stimuliert wird, unter Einschaltung der Nebenniere sowohl für die Entstehung des Ulcus als auch der Polyglobulie von Bedeutung ist. Dabei ist es nicht erforderlich, daß die Überfunktion des Hypophysenvorderlappens fortlaufend besteht, da möglicherweise auch eine vorübergehende Stimulierung einen Mechanismus einzuleiten vermag, der von sich aus weiterbesteht bzw. längere Zeit benötigt, um wieder abzuklingen (s.auch GRAY, 25).

Auffallend deutliche Erythrocytosen finden sich bei jüngeren Ulcus-Patienten (meist Ulcus duodeni-Fälle) mit kurzer Anamnesendauer. HEILMEYER (30) u.a. (36) betonen, daß es sich hierbei wesentlich um eine Organmanifestation einer vegetativen Regulationsstörung handelt; diese wiederum müßte in den Hypothalamus lokalisiert werden.

Nicht nur bei jüngeren Ulcus-Kranken spielen vegetative Störungen in der Ulcusgenese eine wichtige Rolle. Die Einflüsse

von Psyche und Stress auf die Ulcus-Bildung sind kaum umstritten. Andererseits kann auch eine zentralnervöse Steuerung der Erythropoese als gesichert gelten (REMMELE, 48).

Am Ende des Reaktionsweges steht die N e b e n n i e r e n - r i n d e, d.h. die Glucocorticoidsekretion. Polyglobulie und Ulcus kommen bei Erkrankungen mit erhöhtem Plasmasteroidspiegel vermehrt vor, so beim M.Cushing und bei der Dauerbehandlung mit Steroiden. Ulcera lassen sich auch im Tierversuch durch Cortison und Stress erzeugen und treten beim Zollinger-Ellison-Syndrom gehäuft auf. Glucocorticoide steigern sowohl die Magensäuresekretion als auch die Erythropoese.

Wenngleich die bei unseren Untersuchungen als erhöht gefundenen Werte des Hämoglobins, der Erythrocytenzahl und des Hämatokrits den Bereich der Norm nur gering übersteigen und dazu der Begriff der " gastrogenen " Polyglobulie kaum berechtigt erscheint, so kann dieser Befund doch als eine Bestätigung dafür angesehen werden, daß das Ulcus-Leiden mit einer Regulationsstörung verbunden ist, die auch die Erythropoese beeinflusst.

E.) Zusammenfassung

Klinische Befunde deuteten auf das gehäufte Vorkommen erhöhter Erythrocyten-, Hämoglobin- und Hämatokritwerte bei Patienten mit Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni. An Hand von 98 statistisch ausgewerteten Fällen (86 Männer, 12 Frauen) wurde untersucht, ob ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht. Auf Grund der statistischen Berechnung ließ sich eine signifikante Erhöhung bei Ulcus-Patienten gegenüber Normalpersonen nachweisen. Die Erhöhung der Erythrocyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits entspricht einer symptomatischen Polyglobulie; für eine Polycythämia vera liegen die Werte zu niedrig.

Auffallend hohe Werte fanden sich bei jugendlichen Patienten mit Ulcus duodeni sowie bei Patienten mit Hyperacidität. Die Krankheitsdauer selbst ist für die Erhöhung der Werte nicht absolut ausschlaggebend.

Eine Beziehung zu Nieren- oder Leber-Erkrankungen, Hirntraumen oder anderen neurogenen Krankheiten ließ sich nicht nachweisen.

Daneben werden Tierversuche diskutiert, bei denen an weißen Ratten experimentell ein Ulcus des Magens erzeugt und dessen Einfluß auf das rote Blutbild untersucht wurde. Hierbei wurden keine Veränderungen im Sinne einer Polyglobulie gefunden; es ist jedoch zu berücksichtigen, daß es sich bei den Tierversuchen um einen einmaligen Stress als Ulcus-Ursache handelt, während das Ulcus pepticum des Menschen eine meist von vornherein chronische Krankheit darstellt.

Literaturverzeichnis

- 1.) Bernheim, Ph. e. : La tube digestive dans les maladies
F. Meykadeh des glandes endocrines.
Praxis 52, 1303 (1963)
- 2.) Bojanowicz, K. : Untersuchungen über die Rolle der
Nebennierenrinde in der Ulcuskrank-
heit.
2. Weltkongr. Gastroenterol.-München
1962, II, 550 (Karger-Basel 1963)
- 3.) Bonfils, S., : Les utilisations de la technique de
M. Dubrasquet e. l'ulcère de contrainte du rat blanc
A. Lambling comme test pharmacodynamique.
Thérapie 15, 1096 (1960)
- 4.) Bonfils, S., : Ulcère expérimental de contrainte.
M. Dubrasquet e. Quelques applications du test de la
A. Lambling pente de restriction.
Thérapie 16, 384 (1961)
- 5.) Bonfils, S., : L'ulcère de contrainte. Technique
M. Dubrasquet e. expérimentale psychosomatique. In:
A. Lambling Psychosomatique et gastroentérologie.
- Kolloquium Lausanne 1961, 38 -
(Masson - Paris 1962)
- 6.) Boros, J. u. B.v. : Lehrbuch der Klinischen Hämatologie.
S. 517 (Banaschewski-München 1959/60)
- 7.) Brittinger, G. : Zum Problem des Erythropoetins.
Blut 6, 230 (1960)

- 8.) Brodie, D.A. a. L.S. : Production of gastric hemorrhage
Valitski in rats by multiple stress.
Proc.Soc.exp. Biol. N.Y. 113, 998 (1963)
- 9.) Csalay, L., R.Frenkl : Weitere Angaben über die ulcerogene
u. G. Hegyvary Wirkung von Butazolidin, Serotonin
und neurogene Reize.
2.Weltkongr. Gastroenterol.-München
1962, II, 560 (Karger-Basel 1963)
- 10.) Dameshek, W. : Endocrine regulations of hematopoiesis.
Proc. IV. Congr. Int.Soc.Hematol.,
36 (1954)
- 11.) Davidson, W.M. : Polycythaemia - the differential
diagnosis of erythraemia and
erythrocytosis.
Proc. 9.Congr. Europ. Soc.Hematol.,
II, 1, 808 (Karger-Basel 1963)
- 12.) Denko, Ch.W. : The effect of hydrocortisone and
cortisone on fixation of S³⁵ in the
stomach.
J.Lab.clin.Med. 51, 174 (1958)
- 13.) Dennig, H. : Lehrbuch der Inneren Medizin.
II, S.19 - 69 (Thieme - Stuttgart
1961)
- 14.) Dittrich, H. u. : Zur Therapie der Ulcuskrankheit.
E. Seifert 2.Weltkongr.Gastroenterol.-München
1962, II, 444 (Karger-Basel 1963)
- 15.) Dotevall, G. a. : Gastric acid secretion before and
H. Westling after hypophysectomy in man.
Acta med. scand. 174, 774 (1963)
- 16.) Dragstedt, L.R. : The pathogenesis of gastric and
g duodenal ulcers.
Ann.N.Y. Acad. Sci. 99, 190 (1962)

- 17.) Dreeff, K.: : Pharmakologische Beeinflussung motorischer und sekretorischer Magenfunktionen.
Regensb.Jahrb.ärztl.Fortbild. 10, 321 (1962)
- 18.) Dubarry, J.J., : La prédisposition héréditaire à caractère récessif dans la maladie ulcéreuse.
J.Duhamel,
J.Tournerie e.
E.Dubarry
2.Weltkongr.Gastroenterol.-München 1962, II, 359 (Karger-Basel 1963)
- 19.) Flaks, J., I.Himmel : La polyglobulie provoquée par les extraits de lobe antérieur d'hypophyse prouve l'existence d'une hormone hémopoïétique.
e. A. Zotnik
Presse méd. 46, 1506 (1938)
- 20.) Gerhartz, H. : Über den Einfluss von Methenolon-
önanthat auf die Hämpoese der normalen Ratte.
Kolloquium: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide - Berlin 1963, 330
(Medicus-Berlin 1964)
- 21.) Gerhartz, H. : Anabolika und blutbildendes System.
Kolloquium: Wirkung und Anwendung anaboler Steroide-Berlin 1963, 354
(Medicus-Berlin 1964)
- 22.) Gerhartz, H. : Beitrag zur Hämoglobin-Bestimmung, automatisierte Blutzellzählung.
Med.Lab. 16, 216 (1963)
- 23.) Ginzberg, R. u. : Über die zentralnervöse Regulation des Blutes.
L. Heilmeyer
Arch.Psychiat.Nervenkr. 97, 719 (1932)

- 24.) Götze, G. : Dissertation - Berlin (in Vorbereitung)
- 25.) Gray, S.J. : Endocrine aspects of peptic ulcer.
2. Weltkongr. Gastroenterol.-München
1962, II, 266 (Karger-Basel 1963)
- 26.) Hafter, E. : Das Ulcus von Magen und Duodenum als
örtliche Erkrankung und Ausdruck all-
gemein-körperlicher Situation.
Regensb. Jahrb. ärztl. Fortb. 10, 335
(1962)
- 27.) Hallenbeck, G.A. : The pathogenesis of peptic ulceration.
Amer. J. Surg. 105, 295 (1963)
- 28.) Halvorsen, S. : Effects of ACTH on erythropoiesis in
the rabbit.
Acta physiol. scand. 58, 30 (1963)
- 29.) Haus, E. : Endokrines System und Blut.
In: L. Heilmeyer und A. Hittmair: Handb.
ges. Hämatol., II, 2, 1:181 (Urban und
Schwarzenberg-München 1959)
- 30.) Heilmeyer, L. : Lehrbuch der Inneren Medizin.
S. 417 (Springer-Heidelberg 1961)
- 31.) Hodgson, G. a. : The erythropoietic effect of urine
J. Tohá and plasma of repeatedly bled rabbits.
Blood 2, 299 (1954)
- 32.) Hoff, F. : Vegetatives Nervensystem.
In: L. Heilmeyer u. A. Hittmair: Handb.
ges. Hämatol. II, 2, 1:167 (Urban und
Schwarzenberg-München 1959)
- 33.) Jefferson, N.C. : Neurogenic production of peptic ulcer
lesions and associated phenomena.
Amer. J. Gastroent. 40, 264 (1963)

- 34.) Konjetzny, G.E. : Die Geschwürsbildung im Magen, Duodenum und Jejunum.
(Enke-Stuttgart 1947)
- 35.) Kucsko, L. : Pathologisch-anatomische Befunde und die Theorien der Gastritis und Ulcuserstehung.
Regensb.Jahrb.ärztl.Fortbild. 10, 309 (1962)
- 36.) Lachner, O. : Zur Pathogenese und Therapie der Ulcuskrankheit der Jugendlichen von heute.
Neue öst.Z.Kinderheilk. 2, 72 (1963)
- 37.) Laumonier, R., : La muqueuse gastrique au cours des
C.Faye, E.Martin, maladies endocriniennes.
J.-P. Hardonin e. Arch.Anat. path. 11, 55 (1963)
Ch.Debay
- 38.) Lawrence, J.H. : Polycythemia - physiology, diagnosis and treatment.
(Grune & Stratton - New York, London 1955)
- 39.) Loeschke, H.H. u. : Untersuchungen zur Frage der fetalen
K.Schwartzler Polyglobulie.
Msch.Kinderheilk. 81, 25 (1939)
- 40.) Loeschke, H.H. u. : Die Thermostabilität des oxydablen
K.Döring Hämopoetins aus menschlichem Nabel-
venenblut.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 220 (1949)
- 41.) Mattingly, D. : Plasma steroid levels as a measure of adrenocortical activity.
Proc.roy.Soc.Med. 56, 717 (1963)

- 42.) Nezamis, J.E. a. : Ulcerogenetic property of steroids.
A. Robert Proc.Soc.exp.Biol.N.Y. 99, 443 (1958)
- 43.) Overzier, C. : Zur Methodik und Entstehung der ex-
perimentell erzeugten Ulcera ventri-
culi bei der Ratte.
Z.ges.exp.Med. 126, 23 (1955)
- 44.) Porter, R.W., M.J. : Hypothalamic influences on hydro-
Morius a. J.D. chloric acid secretion of the
French stomach.
Surgery 33, 875 (1953)
- 45.) Pulvertaft, C.N. : Panel Diskussion: Endocrine aspects
of peptic ulcer.
2.Weltkongr.Gastroenterol.-München
1962, II, 269 (Karger-Basel 1963)
- 46.) Rausch-Stroomann, : Die Bedeutung des Steroidulcus sowie
J.-G. tierexperimentelle Untersuchungen
über seine Entstehung.
2.Weltkongr.Gastroenterol.-München
1962, II, 555 (Karger-Basel 1963)
- 47.) Reissmann, K.R. : Studies on the mechanism of
erythropoietic stimulation in
parabiotic rats during hypoxia.
Blood 5, 372 (1950)
- 48.) Remmele, W. : Die humorale Steuerung der Erythro-
poese.
(Springer-Heidelberg 1963)
- 49.) Robert, A., : Gastric mucus content during develop-
R.B.Bayer a. J.E. ment of ulcers in fasting rats.
Nezamis Gastroenterology 45, 740 (1963)

- 50.) Ruhenstroth-Bauer, G. : Die Regelung der Erythrocytenkonzentration im Blut.
In: L. Heilmeyer u. A. Hittmair: Handb. ges. Hämatol. II, 2, 1:58 (Urban und Schwarzenberg-München 1959)
- 51.) Ruhenstroth-Bauer, G. : Versuche zum Nachweis eines spezifischen erythropoetischen Hormons.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 211, 32 (1950)
- 52.) Sandkühler, St. : Die Blutkörperchensenkung.
In: L. Heilmeyer u. A. Hittmair: Handb. ges. Hämatol. II, 2, 1:465 (Urban und Schwarzenberg-München 1959)
- 53.) Schlecht, H. : Blutkrankheiten.
Med. Praxis 13, 44 (Steinkopff-Darmstadt 1952)
- 54.) Schoen, R. u. : Erythrocytosen und Erythrämien.
P. Döring In: L. Heilmeyer u. A. Hittmair: Handb. ges. Hämatol. III, 1:213 (Urban und Schwarzenberg-München 1960)
- 55.) Schoen, R. u. : Polycythämia vera rubra.
P. Döring In: L. Heilmeyer u. A. Hittmair: Handb. ges. Hämatol. III, 1:225 (Urban und Schwarzenberg-München 1960)
- 56.) Seyle, H. : Stress.
Acta Inc. med. Publishers-Montreal 1950
- 57.) Seyle, H. : Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom.
(Thieme-Stuttgart 1953)

- 58.) Shay, H. a. : Stress and gastric secretion in man.
D.C.H. Sun Amer.J.Med. Sci. 228, 190 (1953)
- 59.) Siebert, W. : Klinische Hämatologie.
S.99 (Urban und Schwarzenberg-München
1950)
- 60.) Simpson, M.E., : Repair of post-hypophysectomy anemia
D.C. van Dyke a. by pituitary extracts.
B.S. Williams Fed.Proc. 13, 139 (1954)
- 61.) Tumen, H.J., : Peptic ulcer in the aged.
Chamovitz, R. a. 2.Weltkongr. Gastroenterol.-München
Tachdijian, V. 1962, II, 382 (Karger-Basel 1963)
- 62.) Wenger, R. : Panel-Diskussion: Zusammenhang zwischen
Verdauungs- und Kreislaufkrankheiten.
2.Weltkongr.Gastroenterol.-München
1962, V, 85 (Karger-Basel 1963)

Herrn Prof. Dr. med. H. Gerhartz danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Anleitungen, mit denen mir bei der Ausarbeitung des Themas geholfen wurde.

Zu besonderem Dank verpflichtet fühle ich mich Herrn Prof. D. med. Dr. phil. K. Freudenberg† für die Hilfe beim statistischen Teil der Arbeit.

Lebenslauf

Am 18. November 1939 wurde ich, Leonie Rauchstädt, geb. Wudtke, als Tochter des Landwirts Alexander Wudtke und seiner Ehefrau Annemarie in Neudorf/Kreis Köslin in Pommern geboren.

1945 siedelten meine Eltern nach Berlin um, wo ich von 1946 bis 1952 die 4. Grundschule in Berlin-Tempelhof besuchte. 1952 trat ich in den neusprachlichen Zweig des Askanischen Gymnasiums in Berlin-Tempelhof ein, in dem ich 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1959 begann ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium. Im Frühjahr 1960 bestand ich das Vorphysikum, im Oktober 1961 das Physikum. Im Sommersemester 1965 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Am 6. Mai 1966 heiratete ich den Ingenieur (grad.) Joachim Rauchstädt.

Als Medizinalassistentin habe ich bis jetzt insgesamt 13 Monate, und zwar in der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend, in der Universitätsnervenklinik Nußbaumallee sowie im Kinderkrankenhaus Berlin-Wedding gearbeitet.

